

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Helena Vuleta**

**Mikrobiološka dijagnostika infekcija u  
jedinicama intenzivnog liječenja**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2015.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju Medicinskog fakulteta sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Ane Budimir i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

## POPIS KRATICA

<b>AIDS</b> (eng. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> )	Stečeni sindrom imunodeficijencije
<b>AGNB</b>	Aerobne gram negativne bakterije
<b>APACHE II</b>	
(eng. <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i> )	Akutno fiziološko i kronično zdravstveno vrednovanje
<b>ARDS</b> (eng. <i>Acute Respiratory Distress Syndrom</i> )	Akutni respiratorni distres sindrom
<b>BAL</b> (eng. <i>Bronchoalveolar Lavage</i> )	Bronhoalveolarna lavaža
<b>CMV</b>	Citomegalovirus
<b>CRP</b>	C-reaktivni protein
<b>DNA</b> (eng. <i>Deoxyribonucleic acid</i> )	Deoksiribonukleinska kiselina
<b>ECDC</b>	Europski centar za prevenciju i (eng. <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> ) kontrolu bolesti
<b>ESBL</b> (eng. <i>Extended Spectrum Beta Lactamase</i> )	Beta laktamaza proširenog spektra
<b>JIL</b>	Jedinica intenzivnog liječenja
<b>KOPB</b>	Kronična opstruktivna plućna bolest
<b>MBK</b>	Minimalna baktericidna koncentracija
<b>MIK</b>	Minimalna inhibitorna koncentracija
<b>MODS</b> (eng. <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> )	Sindrom višestrukog zatajivanja organa
<b>MPM II</b> (eng. <i>Mortality Probability Model</i> )	Model vjerojatnosti smrtnosti
<b>MRSA</b>	Meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Pa CO<sub>2</sub></b>	Parcijalni tlak ugljikova dioksida u

	arterijskoj krvi
<b>Pa O<sub>2</sub></b>	Parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
<b>PCR</b> (eng. <i>Polymerase Chain Reaction</i> )	Lančana reakcija polimeraze
<b>PEEP</b> (eng. <i>Positive End-Expiratory Pressure</i> )	Pozitivni tlak na kraju izdisaja
<b>RSV</b>	Respiracijski sincicijski virus
<b>RT-PCR</b> (eng. <i>Real Time Polymerase Chain Reaction</i> )	Lančana reakcija polimeraze u stvarnom vremenu
<b>SAPS II</b> (eng. <i>Simplified Acute Physiology Score</i> )	Pojednostavljeni akutni fiziološki zbroj
<b>SIRS</b> (eng. <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> )	Sindrom sustavnog upalnog odgovora
<b>SOFA</b> (eng. <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> )	Sekvencionalna procjena zatjenja organa
<b>VZV</b>	Varicella zoster virus

## SADRŽAJ

1. Uvod.....	Error! Bookmark not defined.
1.1. Jedinice intenzivnog liječenja .....	Error! Bookmark not defined.
2. Infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja.....	Error! Bookmark not defined.
2.1. Mikrobiološka dijagnostika.....	Error! Bookmark not defined.
2.1.1. Nadzorne mikrobiološke kulture u jedinicama intenzivnog liječenja .....	9
3. Infekcije stečene u općoj populaciji .....	10
4. Bolničke infekcije.....	12
4.1. Bolnička pneumonija .....	Error! Bookmark not defined.
4.1.1 Mikrobiološka dijagnostika pneumonije .....	17
4.2. Infekcije povezane s primjenom intravaskularnih katetera .....	19
4.2.1 Mikrobiološka dijagnostika infekcija krvotoka .....	23
4.3. Infekcije mokraćnog sustava .....	25
4.3.1. Mikrobiološka dijagnostika infekcija mokraćnog sustava .....	28
5. Prevencija i nadzor nad bolničkim infekcijama.....	29
5.1. Mjere za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija .....	31
5.2. Načela korištenja antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja.....	33
6. Zaključak .....	35
7. Zahvale .....	36
8. Literatura.....	37
9. Životopis.....	39

## SAŽETAK

### Mikrobiološka dijagnostika infekcija u jedinicama intenzivnog liječenja

Helena Vuleta

Jedinice intenzivnog liječenja osnivaju se zbog potrebe zbrinjavanja akutno oboljelog ili ozlijeđenog, životno ugroženog bolesnika. Intenzivno liječenje omogućuje akutno zbrinjavanje, spašavanje života, smanjenje invaliditeta kao posljedice teške bolesti ili ozljede te omogućuje povrat kvalitete života i radne sposobnosti. U jedinicama intenzivnog liječenja susrećemo se s bolesnicima koji su upravo zbog nekog teškog, životno ugrožavajućeg infektivnog stanja primljeni u JIL, u drugim slučajevima radi se o bolesnicima s nekom postojećom patologijom koji su u tijeku intenzivnog liječenja stekli bolničku infekciju. U jedinicama intenzivnog liječenja rizik od nastanka bolničkih infekcija izrazito je povišen. Bolnički stečene infekcije velik su izazov u intenzivnoj medicini. Učestalost bolničkih infekcija je 3 do 5 puta viša u jedinicama intenzivnog liječenja nego na drugim bolničkim odjelima. Mikrobiološka dijagnostika infekcija koje se pojavljuju u tijeku intenzivnog liječenja od izuzetne je važnosti zbog pravodobne primjene odgovarajućih metoda liječenja, odnosno antimikrobnih lijekova i drugih metoda koje doprinose liječenju infekcije. Mikroorganizam se kao etiološki uzrok infekcije može dokazati na dva načina: izravno i neizravno. Metode mikrobiološke dijagnostike dijele se još i na tradicionalne (konvencionalne) i brze molekularne laboratorijske metode. Osnovni laboratorijski postupci u bakteriologiji su izolacija i identifikacija bakterija, molekularni dijagnostički postupci, fenotipizacijski postupci, genotipizacijski postupci, testiranje osjetljivosti bakterija na antimikrobne lijekove i serološke dijagnostičke metode. Važno je poznavati vrste uzoraka i načine za njihovo pravilno uzimanje, čuvanje i transport do mikrobiološkog laboratorija. Najčešće bolničke infekcije stečene u jedinicama intenzivnog liječenja su infekcije donjih dišnih puteva, od kojih je najznačajnija pneumonija povezana sa upotrebom mehaničke ventilacije, infekcije krvotoka uzrokovane primjenom centralnih i perifernih intravaskularnih katetera i infekcije mokraćnih puteva povezane s korištenjem urinarnih katetera. Mehanička ventilacija smatra se najznačajnijim čimbenikom rizika za razvoj bolničkih pneumonija. One se javljaju u 8-40% ventiliranih bolesnika. Nekoliko je vrsta bolničkih infekcija povezanih s intravaskularnim kateterima, to su infekcije krvotoka, odnosno bakterijemija i kateterska sepsa, infekcije kože i mekih tkiva oko mjesta insercije katetera i tromboflebitis vena. Infekcije mokraćnog sustava su među najučestalijim bolničkim infekcijama u jedinicama intenzivnog liječenja. Najvažniji čimbenik rizika za nastanak ovih infekcija je dugotrajna kateterizacija mokraćnog mjehura. Infekcije mokraćnog sustava nalaze se u oko 25% bolesnika liječenih u JIL-u. Dobar program kontrole ima važnu ulogu u odražavanju incidencije bolničkih infekcija na najnižoj razini. Na sprečavanju bolničkih infekcija treba raditi kontinuirano. Program nadzora nad bolničkim infekcijama usmjeren je na edukaciju osoblja, razvoj preporuka za obavljanje postupaka njege i liječenja, praćenje bolničkih infekcija, analize bolničkih epidemija, praćenje potrošnje antibiotika, razvoj preporuka za racionalnu upotrebu antibiotika i evaluaciju medicinske opreme obzirom na aseptični pristup pacijentu.

Ključne riječi: jedinica intenzivnog liječenja, infekcije, mikrobiološka dijagnostika

## SUMMARY

### Microbiological diagnosis of infections in the intensive care unit

Helena Vuleta

Intensive care units are being established due to the need of providing care to acutely diseased or injured patients whose lives are endangered. Intensive care enables acute treatment, saving lives, reduction of disability as a result of serious illness or injury, and the recovery of quality of life and working capacity. In intensive care units we encounter patients who are being admitted because of a severe, life-threatening infectious disease. On the other hand, there are patients with a preexisting pathology who acquired a nosocomial infection during their stay in the ICU. In intensive care units the risk of acquiring hospital infections is extremely high. Hospital acquired infections are a major challenge in intensive medicine. The incidence of nosocomial infections is three to five times higher in intensive care units than in other hospital wards. Microbiological diagnosis of infections that occur in the course of intensive treatment is of utmost importance for the timely application of appropriate methods of treatment, antimicrobial agents and other methods that contribute to the treatment of infections. Microorganisms as etiological agents of infections can be proven directly and indirectly. Methods of microbiological diagnostics are divided into two groups: traditional (conventional) methods and rapid, molecular laboratory methods. Basic laboratory procedures in bacteriology are isolation and identification of bacteria, molecular diagnostic methods, phenotyping procedures, genotyping procedures, testing of the sensitivity of bacteria to antimicrobial agents and serological diagnostic methods. It is important to be familiar with types of specimens, and methods of their proper obtaining, storage and transportation to the microbiology laboratory. The most common hospital-acquired infections in intensive care units are infections of the lower respiratory tract, most notably ventilator associated pneumonia, bloodstream infections associated with the use of central and peripheral intravascular catheters and urinary tract infections associated with the use of urinary catheters. Mechanical ventilation is considered the major risk factor for the development of nosocomial pneumonia. It occurs in 8-40% of ventilated patients. There are several types of hospital infections associated with the use of intravascular catheters, these are bloodstream infections, bacteremia and catheter sepsis, skin and soft tissue infections and thrombophlebitis. Urinary tract infections are among the most common nosocomial infections in intensive care units. The most important risk factor for these infections is the prolonged use of urinary catheters. Urinary tract infections are found in 25% of patients treated in the ICU. A good infection control program plays an important role in keeping the incidence of hospital infections at the lowest level. The prevention of nosocomial infections should be carried out continuously. Infection control programs are focused on staff training, development of recommendations for carrying out procedures of care and treatment, monitoring of hospital infections, analysis of hospital outbreaks, surveillance of antibiotic consumption, development of recommendations for the rational use of antibiotics and evaluating medical equipment due to aseptic approach to the patient.

Key words: intensive care unit, infections, microbiological diagnosis

## 1. Uvod

### 1.1. Jedinice intenzivnog liječenja

Jedinice intenzivnog liječenja osnivaju se zbog potrebe zbrinjavanja akutno oboljelog ili ozlijeđenog, životno ugroženog bolesnika. Takav, kritično oboljeli bolesnik ima znatno smanjene funkcionalne rezerve. Intenzivno liječenje je vrlo kompleksan način liječenja koji zahtijeva praćenje svih vitalnih funkcija organizma. Svrha intenzivnog liječenja je održavanje vitalnih funkcija, kada ih organizam ne može sam održati, odnosno kada je narušena homeostaza. Pacijenti u jedinicama intenzivnog liječenja mogu imati sistemni poremećaj koji zahvaća cijeli organizam, kao primjerice sepsa, politrauma, cirkulacijski šok, intoksikacija. S druge strane može se raditi o bolesti jednog vitalnog organa koja ugrožava život kao što je zatajivanje srca, respiracije, bubrega ili jetre. Dakle, intenzivno liječenje omogućuje akutno zbrinjavanje, spašavanje života, smanjenje invaliditeta kao posljedice teške bolesti ili ozljede te omogućuje povrat kvalitete života i radne sposobnosti. Ono se provodi na način da održava vitalne funkcije dok ima izgleda za oporavak bolesnika. Premošćavanje kritičnog perioda brzim i specifičnim metodama liječenja sprečava trajno oštećenje organizma. Prostor u kojem se provodi intenzivno liječenje naziva se jedinicom intenzivnog liječenja (JIL). Uvođenje takvih jedinica omogućilo je kvalitetnije i uspješnije liječenje kritičnih bolesnika. (Jukić 2013.)

Razvoj jedinica intenzivnog liječenja počinje u 19. st., kada je za vrijeme krimskog rata Florence Nightingale ukazala na potrebu odvajanja najtežih bolenika u posebni prostor da bi im se pružila pojačana skrb. 1923. dr. W. E. Dandy otvorio je jedinicu za postoperativno liječenje neurokirurških bolesnika u John Hopkins Hospital u Baltimoreu, SAD. U Europi 1930.-ih počinje osnivanje jedinica intenzivnog liječenja za operirane pacijente. Prvi centar za zbrinjavanje nedonoščadi otvara se 1927. u Chicagu. Tijekom i nakon drugog svjetskog rata odvijao se značajan razvoj intenzivnog liječenja. U to vrijeme razvoj intenzivne medicine bio je prvenstveno potaknut zbrinjavanjem ranjenika za vrijeme ratnih zbivanja. 1950.-ih godina velike epidemije poliomijelitisa dovele su do potrebe korištenja i razvoja mehaničke ventilacije. Prvu centraliziranu, multidisciplinarnu jedinicu intenzivnog liječenja u današnjem smislu otvorio je 1958. anesteziolog Safar u Baltimoreu. Otada se intenzivna medicina neprekidno razvija. (Vincent 2013.)

Rad u jedinicama intenzivnog liječenja je multidisciplinarni timski rad u kojemu sudjeluju djelatnici različitih struka. Voditelj tima je subspecijalist intenzivist, koji je najčešće



anestezijolog, ali može biti i druge specijalnosti ovisno o vrsti jedinice intenzivnog liječenja, odnosno o patologiji koju određena jedinica obuhvaća. Vrste jedinica intenzivnog liječenja su: anestezijološke (opće medicinske i kirurške), kirurške (kardiokirurške, neurokirurške, traumatološke, opekline), pedijatrijske, neonatološke, internističke, neurološke, infektološke i psihijatrijske. Djelatnici koji sudjeluju u radu jedinica intenzivnog liječenja su anestezijolozi, neurolozi, internisti, pedijatri, neonatolozi, infektolozi, kirurzi, radiolozi, klinički farmakolozi, medicinske sestre, fizioterapeuti, respiratorni terapeuti, dijetetičari i mnogi drugi. Što se tiče bolničkih infekcija važna je suradnja s infektolozima, mikrobiolozima i epidemiolozima. Danas u svijetu postoji tendencija stvaranja centraliziranih jedinica intenzivnog liječenja zbog ekonomskih i organizacijskih razloga. U vezi s tim javlja se potreba uvođenja specijalizacije iz intenzivne medicine koja bi obuhvatila intenzivnu skrb iz svih navedenih grana medicine. U Hrvatskoj je to organizirano na način da postoje subspecijalizacije iz intenzivne medicine za specijaliste anestezijologije, interne medicine, pedijatrije, infektologije, neurologije i kirurgije. Za učinkovit rad jedinice intenzivnog liječenja potrebno je osigurati, osim kadrovskih i tehnološke, farmakološke i prostorne uvjete. Prema razini skrbi JIL-ovi mogu biti prve, druge i treće razine. Jedinice prve razine zbrinjavaju lakše kritične bolesnike i organizirane su u svim manjim bolnicama, npr. općim bolnicama. Jedinice treće razine pružaju najviši stupanj skrbi za najteže bolesnike i osnivaju se u bolnicama na tercijarnoj razini, dakle kliničkim bolnicama i kliničkim bolničkim centrima.

Liječenje u jedinicama intenzivnog liječenja je skupo, a primjena suvremenih tehnoloških dostignuća dodatno povisuje troškove liječenja. Troškovi liječenja u JIL-ovima čine 20-30% ukupnih bolničkih troškova. Zbog toga je nužno da zdravstveni djelatnici racionalno postupaju pri liječenju. Svrha liječenja u JIL-u nije održavanje života pod svaku cijenu, nego postizanje prihvatljivog oporavka i kvalitete života nakon izlaska iz JIL-a.

Razlozi za prijem pacijenata u JIL su prvenstveno potreba nadziranja vitalnih funkcija i provođenja mjera intenzivnog liječenja. Kriteriji za prijem bolesnika u jedinicu intenzivnog liječenja su unaprijed određeni, a to su opće stanje bolesnika, stanje svijesti, pokazatelji funkcije pojedinih organa i ugroženost vitalnih funkcija. Što se tiče kirurških pacijenata nije potrebno sve nakon operacije smještati u JIL. Treba procijeniti potrebu za prijem prema kriterijima prijema, općem stanju, mogućim komplikacijama i ovisno o predhodnom stanju pacijenta i vrsti kirurškog zahvata predvidjeti eventualnu potrebu smještaja u JIL.

Indikacije za prijem u JIL su:

- životno ugrožavajuće stanje bez obzira na etiologiju

- zatajenje respiracije bilo kojeg uzroka (ARDS, astmatski status, aspiracijska pneumonija, teška infektivna pneumonija, neuromuskularni poremećaji)
- cirkulacijski šok
- akutna koma
- teški kardiovaskularni poremećaji (infarkt miokarda, poremećaj ritma s hemodinamskom nestabilnošću, miokarditis, akutno zatajenje srca s respiracijskom insuficijencijom, tamponada srca, plućna embolija, akutni perikarditis, hipertenzivna kriza)
- akutno zatajenje jetre
- akutno zatajenje bubrega
- akutna krvarenja iz gastrointestinalnog trakta
- teški akutni pankreatitis
- teški poremećaji hematopoetskog sustava
- akutna insuficijencija ili hiperfunkcija nadbubrežnih žlijezda, štitnjače i hipofize
- preeklampsija i eklampsija
- teška intoksikacija (lijekovima, alkoholom, hranom, drogama)
- teške opekline
- politrauma
- traumatska ozljeda mozga, ozljeda kralježnične moždine
- teške infekcije (sepsa, endokarditis, meningitis, encefalitis)
- teški metabolički poremećaji
- stanje nakon cirkulacijskog šoka
- stanje nakon uspješne kardiopulmonalne reanimacije

Prilikom primitka u JIL stanje bolesnika procjenjuje se ocjenskim ljestvicama. Najpoznatije ocjenske ljestvice su APACHE II (eng. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*),

SAPS II (eng. *Simplified Acute Physiology Score*) i MPM II (eng. *Mortality Probability Model*). Ove ljestvice služe za procjenu težine stanja i predviđanje ishoda. Ljestvica SOFA (eng. *Sequential Organ Failure Assessment*) ocjenjuje dinamiku bolesnikova stanja za vrijeme boravka u JIL-u. Praćenje je potrebno iz dana u dan, ono pokazuje oporavak ili pogoršanje bolesnikova stanja. (Jukić 2008.)

Pacijentima u JIL-u potrebno je osigurati adekvatnu analgeziju i sedaciju. Indikacije za sedaciju su analgezija, anksioliza, smanjivanje autonomne hiperreaktivnosti i odgovora organizma na stres, omogućavanje mehaničke ventilacije, smanjenje potrošnje kisika i dr. U te svrhe koriste se opiodi, benzodiazepini i intravenski anestetici. Ti lijekovi mogu dovesti do respiracijske depresije, smanjenja refleksa kašlja i čišćenja dišnih puteva, smanjenog motiliteta gastrointestinalnog trakta. Uporaba mišićnih relaksansa može dovesti do atrofije respiratorne muskulature i otežanog odvajanja od respiratora. Navedeni učinci lijekova mogu pridonijeti povećanju pojavnosti infekcija u bolesnika liječenih u JIL-u.

Pacijenti u JIL-u podvrgnuti su invazivnim metodama nadzora vitalnih funkcija. Nadzor kardiovaskularne funkcije uključuje kaniliranje arterija i invazivno mjerenje arterijskog tlaka. Središnji venski kateteri omogućuju mjerenje centralnog venskog tlaka, infuzije lijekova, parenteralnu prehranu, postavljanje srčanog elektrostimulatora, postavljanje katetera za hemodijalizu, postavljanje plućnog arterijskog katetera (Swan- Ganzovog katetera) koji služi za praćenje hemodinamskih parametara. Pacijenti u JIL-u često su intubirani ili traheotomirani te mehanički ventilirani radi ostvarivanja zadovoljavajuće oksigenacije krvi i tkiva. Osim toga pacijenti moraju imati postavljen urinarni kateter, periferne venske katetere, često nazogastričnu sondu, epiduralne katetere, intrakranijalne katetere i slično. U ovome radu, biti će, između ostalog opisano kako navedeni invazivni postupci mogu biti rizični čimbenici za razvoj bolničkih infekcija. (Jukić 2013.)

Tablica 1. APACHE II bodovanje prema <http://www.slideshare.net/drimangalal/icu-scoring-systems>

Fiziološki parametar									
	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
<b>Rektalna temperatura (°C)</b>	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
<b>Srednji arterijski tlak (mmHg)</b>	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
<b>Srčana frekvencija</b>	≥180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
<b>Dišna frekvencija</b>	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
<b>Oksigenacija</b>	≥500	350-499	200-349		<200 pO <sub>2</sub> >70	pO <sub>2</sub> 61-70		pO <sub>2</sub> 55-60	pO <sub>2</sub> <55
<b>pH arterijske krvi</b>	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mmol/l</b>	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
<b>K<sup>+</sup> mmol/l</b>	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
<b>Na<sup>+</sup> mmol/l</b>	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
<b>Kreatinin</b>	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
<b>Hematokrit (%)</b>	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
<b>Leukociti (10<sup>3</sup>/ml)</b>	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	
<b>dob</b>	<44	45-54	55-64	55-64	65-74	65-74	≥75	≥75	

## **2. Infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja**

U jedinicama intenzivnog liječenja susrećemo se sa raznim vrstama infekcija. U nekim slučajevima radi se o bolesnicima koji su upravo zbog neke teške, životno ugrožavajuće infektivne bolesti primljeni u JIL, u drugim slučajevima radi se o bolesnicima s nekom postojećom patologijom koji su u tijeku intenzivnog liječenja stekli bolničku infekciju. Infekcije čine važnu problematiku u jedinicama intenzivne medicine te ne možemo zanemariti njihov utjecaj na preživljenje i oporavak bolesnika.

Infekcije u jedinicama intenzivnog liječenja dijele se na:

1. Infekcije iz opće populacije (domicilne infekcije) – stečene su u zajednici i prisutne pri prijemu bolesnika u JIL
2. Bolničke infekcije stečene izvan JIL-a – stečene su na nekom drugom odjelu u tijeku hospitalizacije bolesnika, i prisutne prilikom prijema u JIL
3. Bolničke infekcije stečene u JIL-u – nisu prisutne pri prijemu u JIL, nego su tamo stečene (Saene 2005.)

U ovome radu osvrnut ćemo se na najčešće i najvažnije infektivne sindrome koje susrećemo u intenzivnoj medicini. Prvo ćemo ukratko obraditi neke od najznačajnijih infekcija stečenih u općoj populaciji, a koje se zbrinjavaju u JIL-u. Nakon toga nešto detaljnije, osvrnut ćemo se na najznačajnije bolničke infekcije, gdje ćemo posebnu pažnju posvetiti infekcijama stečenim u tijeku samog boravka bolesnika u JIL-u.

### **2.1. Mikrobiološka dijagnostika**

Mikrobiološka dijagnostika infekcija koje se pojavljuju u tijeku intenzivnog liječenja od izuzetne je važnosti zbog pravodobne primjene odgovarajućih metoda liječenja, odnosno antimikrobnih lijekova i drugih metoda koje doprinose liječenju infekcije. Mikrobiološka dijagnostika predstavlja temelj za donošenje odluke o racionalnoj i ciljanoj antimikrobnoj terapiji.

Mikroorganizam se kao etiološki uzročnik infekcije može dokazati na dva načina: izravno i neizravno. Kod metoda izravnog dokazivanja dokazujemo prisutnost samog uzročnika ili

njegovih antigena. Kod neizravnog dokazivanja tražimo dokaz reakcije organizma na prisutnost uzročnika, odnosno specifični imunosni odgovor (protutijela).

Uzorci za mikrobiološke pretrage su biološki materijali dobiveni iz organizma ili iz okoline. Uzorci koji se uzimaju s mjesta na kojima normalno obitavaju mikroorganizmi nazivaju se primarno nesterilnim (koža, sluznice gornjeg dišnog sustava, gastrointestinalni sustav i sluznice distalnih dijelova urogenitalnog sustava). Za razliku od toga uzorci uzeti s mjesta u organizmu na kojima normalno nema mikroorganizama zovu se primarno sterilnima (krv, likvor, pleuralna tekućina, peritonejska tekućina, zglobova tekućina, donji dišni sustav, tkiva, gornji dio urogenitalnog sustava).

Metode mikrobiološke dijagnostike dijele se još i na tradicionalne (konvencionalne) i brze molekularne laboratorijske metode. Tradicionalne metode zahtijevaju intenzivan laboratorijski rad, dugo traju, imaju ograničenu osjetljivost i specifičnost. Prednost predstavljaju mala ulaganja u aparate i materijal. Molekularne metode lakše su za korištenje, automatizirane, nalaze dobivamo u kratkom vremenu, imaju dobru reproducibilnost i provode se po standardiziranim protokolima. Nedostatak je visoka cijena opreme i reagensija, kao i, ovisno o uzročniku, mogućnost interpretacije.

Osnovni laboratorijski postupci u bakteriologiji su izolacija i identifikacija bakterija, molekularni dijagnostički postupci, fenotipizacijski postupci, genotipizacijski postupci, testiranje osjetljivosti bakterija na antimikrobne lijekove i serološke dijagnostičke metode.

Izravne metode dokazivanja uzročnika su mikroskopiranje, kultivacija, određivanje biokemijskih osobina, detekcija antigena i detekcija nukleinskih kiselina (gena). Serološke metode su neizravne.

Mikroorganizmi se mogu mikroskopski prikazati na dva načina – živi (neobojeni – nativni preparat) i mrtvi (obojeni). Mikroskopiranjem obojenih preparata određujemo oblik (koki, bacili, spirohete, spirili i kokobacili), veličinu, međusobni razmještaj i prisutnost struktura kao što su spore, granule, kapsule i bičevi. Metoda bojanja po Gramu je jedna od najčešće korištenih, to je empirijska metoda razlikovanja bakterija u dvije velike skupine (gram pozitivne i gram negativne) koja se osniva na kemijskim i fizičkim svojstvima njihove stanične stijenke.

Izolacija odnosno kultiviranje uzročnika najčešće je korištena metoda za postavljanje etiološke dijagnoze infektivne bolesti. Ovom metodom identificiraju se mikroorganizmi na razini vrste. Većina bakterija koje uzrokuju bolesti u ljudi raste u in vitro uvjetima, odnosno na hranjivim podlogama. Zasijane hranjive podloge inkubiraju se pod optimalnim uvjetima (optimalna temperatura i prisutnost optimalne količine kisika) u termostatu. Porast većine

bakterija uočava se nakon 16-24 h inkubacije. Porasle bakterije formiraju kolonije (golim okom vidljive formacije na čvrstoj hranjivoj podlozi nastale razmnožavanjem jedne bakterijske stanice).

Fenotipizacijski postupci su biotipizacija (ispitivanje biokemijskih osobina), serotipizacija (određivanje antigenih osobina) i rezistotipizacija (određivanje osjetljivosti na antibiotike). Metodama fenotipizacije određuju se osobine koje mikroorganizmi izražavaju u određenim laboratorijskim uvjetima. Mikroorganizmi se tipiziraju na razini podvrste (soja). Prednost ovih metoda je jednostavnost izvođenja i interpretacije, a nedostatak je svojstvo mikroorganizama da mijenjaju ekspresiju gena, pojava istog fenotipa u genotipski različitim sojeva i mutacije koje mijenjaju fenotip genotipski istih sojeva. (Kalenić 2005.)

Metode molekularne laboratorijske dijagnostike su neizostavni dio suvremene kliničke dijagnostike infektivnih bolesti. Razlozi za primjenu molekularnih metoda su visoka osjetljivost, visoka specifičnost i mogućnost dobivanja rezultata unutar klinički relevantnog vremena. One se ubrajaju u metode izravne dijagnostike. Najčešće se koriste standardizirani testovi koji se temelje na metodama lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu (eng. *Real-time Polymerase Chain Reaction* – RT-PCR) te na hibridizaciji nukleinskih kiselina i sekvencioniranju važnih regija genoma. Metode molekularne dijagnostike se u slučaju infektivnih bolesti koriste za detekciju i kvantifikaciju nukleinskih kiselina mikroorganizama u svrhu dokazivanja infekcije i indirektnog praćenja kinetike replikacije i analizu rezistencije mikroorganizama te genotipizaciju. (Židovec Lepej 2011)

Serološke metode temelje se na detekciji specifičnih protutijela koja nastaju u organizmu kao odgovor na prisutnost mikroorganizma. Ove metode imaju veću ulogu u dijagnostici virusnih i parazitarne infekcije nego u dijagnostici bakterijskih infekcija. Razlog tome je što bakterijske infekcije možemo jednostavnije dijagnosticirati primjenom izolacije iz bolesničkih uzoraka u vrijeme akutne infekcije. Češće se koriste kod infekcija uzrokovanim bakterijama koje se teže izoliraju (riketije, spirohete, brucele, legionele i dr.). Najčešće serološke metode u dijagnostici bakterijskih infekcija su aglutinacija, indirektna hemaglutinacija, imunoenzimski testovi i indirektna imunofluorescencija.

Testiranje osjetljivosti bakterija na antimikrobne lijekove koristi se da bismo odredili je li neka bakterija osjetljiva, umjereno osjetljiva ili rezistentna na određeni antibiotik. U rutinskom kliničkom laboratoriju ispituje se za brzo rastuće aerobne, fakultativno anaerobne i anaerobne bakterije. Uvijek je treba testirati kod bakterija koje nemaju predvidivu osjetljivost (stafilokoki, enterobakterije, *Pseudomonas*), i onih koje su inače oportunisti, a u određenom slučaju se smatraju uzročnikom infekcije. Izbor antibiotika za testiranje temelji se na poznatoj učinkovitosti određene skupine antimikrobnih lijekova na ispitivani mikroorganizam, vrsti uzorka, farmakokinetici antibiotika ovisno o mjestu infekcije te dokazanoj in vivo učinkovitosti

na određeni mikroorganizam. Dilucijska metoda je kvantitativna metoda koja vrlo precizno određuje osjetljivost bakterija na antibiotike. Njome se određuje najniža koncentracija antibiotika koja sprečava rast bakterija, ta koncentracija antibiotika koja se nalazi na prvoj podlozi na kojoj nema porasta bakterija naziva se minimalna inhibitorna koncentracija (MIK). Minimalna baktericidna koncentracija (MBK) je ona koja ubija određenu bakteriju, ona se rijetko rutinski određuje osim kad postoji sumnja da je razlika između MIK i MBK velika. Difuzijska metoda je kvalitativna metoda koja je u širokoj primjeni zbog jednostavnosti izvođenja. Najčešće se izvodi kao disk difuzija – antibiotik iz diska difundira u hranjivu podlogu na kojoj su nasadene bakterije i ako je učinkovit sprečava rast bakterija. Područje na kojem nema porasta bakterija zove se zona inhibicije, a njezina veličina korelira sa MIK-om. Zbog toga što se testiranja provode in vitro, rezultat ne mora pokazivati stvarnu učinkovitost antibiotika in vivo, nego znači predviđanje mogućeg djelovanja. (Kalenić 2005.)

### **2.1.1. Nadzorne mikrobiološke kulture u jedinicama intenzivnog liječenja**

Kod kritično bolesnih bolesnika liječenih u JIL-u dolazi do promjene crijevne flore. Mikroorganizmi koje najčešće nalazimo kao abnormalnu floru crijeva su gram negativne aerobne bakterije (*Klebsiella*, *Proteus*, *Morganella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Acinetobacter*), *S. aureus* i MRSA. Ova pojava nastaje kao posljedica sustavnog upalnog odgovora, smanjenog motiliteta crijeva, smanjene kiselosti želuca, invazivnih metoda liječenja i imunodeficijencije u bolesnika liječenih u JIL-u. Navedeni uzročnici mogu biti prisutni kod bolesnika već prilikom prijema u JIL ili mogu biti stečeni upravo u JIL-u. Ovi uzročnici se iz crijeva mogu proširiti na sluznicu orofarinksa te na ostale organe i tkiva i uzrokovati infekcije (pneumonija, sepsa). Kod ovih mikroorganizmima često dolazi do razvoja rezistentnih sojeva. Pojava abnormalne, potencijalno patogene flore u jednog bolesnika može dovesti do širenja tih mikroorganizama na površine, ruke osoblja i na druge bolesnike u JIL-u.

Nadzorni uzorci su uzorci dobiveni s dijelova tijela gdje postoji mogućnost kolonizacije potencijalno patogenim mikroorganizmima, to su crijeva, sluznica orofarinksa i rektum. Nadzorne uzorke treba razlikovati od površinskih i dijagnostičkih uzoraka.

Površinski uzorci su obrisici kože (aksile, prepone, pupak) te nosa, uha i oka. Ovi uzorci ne spadaju u nadzorne uzorke jer na tim mjestima ne nalazimo mikroorganizme iz crijeva.

Dijagnostički uzorci dobivaju se s mjesta u tijelu koja su inače sterilna. Uzimaju se samo kada je to klinički indicirano i služe za potvrdu infekcije.

Nadzornim kulturama nastoji se odrediti kliconoštvo potencijalno patogenih mikroorganizama kod određenog bolesnika. Kliconoštvo postoji u slučajevima kada se isti mikroorganizam izolira iz najmanje da uzastopna uzorka u tijeku jednog tjedna. Kliconoštvo označava dugotrajnu prisutnost potencijalno patogenih mikroorganizama u crijevu i orofarinksu bolesnika. Smatra se da samo najteži bolesnici u JIL-u trebaju ovakvo intenzivno mikrobiološko nadziranje. Uzorci se uzimaju i iz orofarinksa i iz rektuma prilikom prijema bolesnika u JIL te dvaput tjedno u tijeku boravka u JIL-u. Koriste se metode izolacije i identifikacije uzročnika.



Tablica 2 Nadzorne kulture – normalne i abnormalne vrijednosti prema Saene 2005.

Uzorak	Normalni nalazi	Abnormalni nalazi
Orofarinks	<i>S. aureus</i> i <i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i> i <i>C. albicans</i>
obrisak slina	<3+ cfu/ml <10 <sup>5</sup> cfu/ml	>3+ cfu/ml >10 <sup>5</sup> cfu/ml <i>E. coli</i> , AGNB, MRSA u svakoj koncentraciji
Rektum	<i>S. aureus</i> / <i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i> / <i>C. albicans</i>
obrisak feces	<3+ cfu/ml <10 <sup>5</sup> cfu/ml	>3+ cfu/ml >10 <sup>5</sup> cfu/ml AGNB/MRSA u svakoj koncentraciji

cfu (eng. colony forming units) – broj kolonija, AGNB – aerobne gram negativne bakterije

Nalaz kulture aerobnih gram negativnih bakterija dobiva se nakon 18 sati inkubacije, a nalaz kultura *S. aureusa* i gljiva nakon 2 dana inkubacije. (Saene 2005.)

### 3. Infekcije stečene u općoj populaciji

U ovom dijelu osvrnut ćemo se na najznačajnije i najčešće infekcije iz opće populacije koje zahtijevaju intenzivno liječenje. Ukratko ćemo opisati teške pneumonije, od infekcija središnjeg živčanog sustava osvrnut ćemo se na gnojini meningitis, i još ćemo reći nešto o infektivnom endokarditisu i sepsi.

Upale pluća općenito su česte u populaciji i to u svim dobnim skupinama. Teška upala pluća je među najčešćim infektivnim bolestima koje zahtijevaju prijem u JIL. Kod pojave pneumonije važno je procijeniti težinu bolesti i pravovremeno hospitalizirati bolesnika ako je to indicirano. Adekvatno i na vrijeme započeto liječenje pneumonije smanjuje smrtnost. Na tešku pneumoniju upućuju tahipneja iznad 30 udaha/min, zahvaćenost velike površine pluća, nastanak apscesa, empijema, hipoksemija, nastanak poremećaja svijesti i multiorganske disfunkcije. Najčešći uzročnik izvanbolničke pneumonije je *Streptococcus pneumoniae*, kod bolesnika s predispozicijom (npr. KOPB, cistična fibroza) često nalazimo gram negativne

bakterije (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*). Osim toga u obzir dolaze uzročnici atipičnih pneumonija (*M. pneumoniae*, virusi). Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike, laboratorijskih, radioloških i mikrobioloških nalaza. Mikrobiološku dijagnostiku pneumonija obradit ćemo u poglavlju o bolničkim pneumonijama. Liječenje se provodi odgovarajućim antibioticima i suportivnim te simptomatskim metodama. (Jukić 2008.)

Akutni bakterijski meningitis infektivna je upala središnjeg živčanog sustava, koja je uzrokovana bakterijama i zahvaća moždane ovojnice. Najčešći uzročnici su *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *H. influenzae* i *L. monocytogenes*. Akutni bakterijski meningitis nastaje hematogenim širenjem ili izravnim širenjem iz nekog parakranijalnog žarišta (npr. otitis) ili nakon traume glave kroz frakturne pukotine. U kliničkoj slici nalazimo opće simptome, febrilitet, glavobolju, mučninu, povraćanje, poremećaj svijesti, neurološke ispade. U fizikalnom nalazu velikog broja bolesnika nalazimo pozitivne meningitičke znakove. Komplikacije su respiratorna i cirkulacijska insuficijencija, konvulzije, tromboza intrakranijalnih vaskularnih prostora, krvarenja. U dijagnostičke svrhe treba učiniti lumbalnu punkciju. Iz uzorka likvora potrebno je učiniti biokemijske pretrage, citološki nalaz i mikroskopski nalaz preparata obojenog po Gramu. Nalaz preparata obojenog po Gramu usmjerava nas na mogućeg uzročnika i pomaže pri izboru antimikrobnog lijeka. Etiološka dijagnoza postavlja se na temelju izolacije i identifikacije uzročnika iz uzoraka likvora ili krvi, nalazom antigena uzročnika u likvoru i molekularnim metodama (PCR). Uzorak je potrebno uzeti prije početka antimikrobnog liječenja, jer se tako povećava vjerojatnost pozitivnog nalaza. Testiranje antimikrobne osjetljivosti omogućuje ciljanu primjenu antibiotika. Liječenje je potrebno započeti odmah, a ono se provodi u prvom redu antibioticima, u empirijskoj terapiji preporučuju se ceftriakson i ampicilin. Osim toga liječenje uključuje primjenu kortikosteroida, manitola, sedativa i suportivnu terapiju. Smrtnost je visoka i često zaostaju trajna oštećenja mozga. (Begovac 2006.)

Infektivni endokarditis teška je infektivna bolest koja zahvaća unutarnju stijenku srca, a posebice je važno zahvaćanje srčanih zalistaka. Nalazimo ga kod bolesnika s promjenama na zaliscima (urođene anomalije, reumatska vrućica, ateroskleroza), u tijeku sepse, kod bolesnika s umjetnim zaliscima i kod intravenskih ovisnika. U kliničkoj slici nalazimo febrilitet, auskultatorni nalaz šuma na srcu, petehije, druge eflorescencije, embolizacije organa i prisutnost vegetacija na endokardu. Od komplikacija nastaju paravalvularni apsces, poremećaji provođenja, valvularna regurgitacija, opstrukcija ušća, nastanak mikotičnih aneurizmi, hematogeno širenje, embolizacije organa i zatajivanje srca. Za postavljanje dijagnoze važni su ultrazvučni nalaz i mikrobiološki nalaz hemokulture. Najčešći uzročnici su viridans streptokoki, *S. aureus*, enterokoki, gram negativne bakterije i *Candida*. Liječenje

uključuje dugotrajnu primjenu antimikrobnih lijekova, po potrebi hitan kirurški zahvat i suportivne mjere. (Jukić 2008.)

Sepsa je klinički sindrom koji nastaje kao posljedica ulaska mikroorganizama (bakterija ili gljiva) u krvotok. Radi se o teškom, životno ugrožavajućem stanju koje nastaje međudjelovanjem uzročnika infekcije i obrambenih mehanizama domaćina. Općenito govoreći najčešće infekcije koje uzrokuju sepsu su pneumonija, hematogene infekcije (infektivni endokarditis), sepsa povezana s intravaskularnim kateterima, intraabdominalne infekcije, urosepsa i infekcije kirurške rane. Najčešći uzročnici domicilnih sepsa (stečenih u općoj populaciji) su enterobakterije. Među njima najveći broj otpada na *Escherichia coli*, a izvor joj je infekcija mokraćnog sustava, zatim infekcije žučnih vodova i crijevne infekcije. Od ostalih uzročnika najučestaliji su *Streptococcus pneumoniae* i *Staphylococcus aureus*. Kod djece čest je uzročnik *Neisseria meningitidis*. (Begovac 2006.) Sindrom sepse, načini za njezino dijagnosticiranje i liječenje biti će obrađeni detaljnije u poglavlju o infekcijama krvotoka povezanih s primjenom intravaskularnih katetera.

#### **4. Bolničke infekcije**

Bolničkim infekcijama nazivamo sve infekcije koje su stečene u bolničkoj sredini. Ovdje ne ubrajamo infekcije koje je bolesnik stekao izvan bolnice, a koje su se nakon dužeg ili kraćeg perioda inkubacije očitovale u tijeku boravka u bolnici. Uvriježeno je da se bolničkim infekcijama smatraju one koje su se očitovale nakon isteka 48 sati od primitka u bolnicu. Međutim, zbog različitog trajanja inkubacije, bolničkim infekcijama možemo smatrati i one koje se javljaju i dva tjedna ili više nakon otpusta iz bolnice. U skupinu bolničkih infekcija ubrajamo i one infekcije koje su stečene u tijeku invazivnih dijagnostičkih ili terapijskih zahvata izvedenih ambulantno (npr. obrada rane, cistoskopija, hemodijaliza). One se još nazivaju infekcijama povezanim sa zdravstvenom skrbi i razlikujemo ih od bolničkih infekcija u užem smislu. (Jukić 2008.)

Epidemija bolničke infekcije je pojava dva ili više slučajeva infekcije uzrokovana istim uzročnikom, i međusobno povezana mjestom i/ili postupkom u kratkom vremenu, ovisno o vremenu inkubacije određene infekcije.

Endemija bolničke infekcije je pojava ili perzistiranje infekcija uzrokovanih istim uzročnikom, povezanih mjestom i/ili postupkom, u malom broju, ali u produljenom vremenskom javljanju.

Bolesnici s povećanim rizikom obolijevanja od bolničkih infekcija su kirurški bolesnici, imunodeficientni bolesnici, nedonošćad, novorođenčad i dojenčad, stariji bolesnici, bolesnici s opeklinama, bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja, bolesnici na hemodijalizi te infektološki bolesnici, starije i nemoćne osobe te osobe s invaliditetom i psihičkim bolestima. (Begovac 2006.)

U jedinicama intenzivnog liječenja rizik od nastanka bolničkih infekcija izrazito je povišen. Učestalost bolničkih infekcija je 3 do 5 puta viša u jedinicama intenzivnog liječenja nego na drugim bolničkim odjelima. Iako bolesnici u JIL-u čine oko 10% hospitaliziranih pacijenata, njihov udio u bolničkim infekcijama iznosi 50%. (Baršić 2006.) Razloge za tu pojavu možemo podijeliti na endogene i egzogene. Endogeni čimbenici su imunosupresija bolesnika koja nastaje zbog stresnog odgovora organizma na bolest ili ozljedu, promjene mikrobiološke flore u usnoj šupljini i crijevima bolesnika, disfunkcija prirodnih obrambenih barijera organizma, pothranjenost bolesnika. Egzogeni čimbenici, spadaju u skupinu ijtrogenih čimbenika, a to su primjena stranih materijala u organizmu (npr. kateteri, tubusi i drenovi), primjena imunosupresivnih lijekova (npr. kortikosteroidi), primjena transfuzije, primjena mehaničke ventilacije i slično. (Jukić 2008.)

Prema načinu nastanka razlikujemo endogene i egzogene bolničke infekcije. Endogene nastaju tako da mikroorganizmi, komenzali iz bolesnikova organizma dođu do sluznica ili tkiva koja su inače sterilna. Najčešće infekcije nastale na ovaj način su infekcije donjeg dišnog sustava, mokraćnog sustava i krvotoka. To se najčešće događa s mikroorganizmima iz crijeva koji se šire na sluznice usne šupljine te postaju izvor infekcije u donjem dišnom sustavu. Ovakve infekcije općenito su češće u imunokompromitiranih bolesnika. Egzogeni način nastanka bolničkih infekcija češći je od endogenog. Kod takvih infekcija put širenja je neposredan dodir mikroorganizama iz okoline ili kolonizacija sluznica mikroorganizmima iz okoline koja prelazi u infekciju. Infekcije uzrokovane prvim neposrednim dodirima sa uzročnicima nazivaju se primarnim egzogenim bolničkim infekcijama, a one kojima je prethodila kolonizacija uzročnicima iz okoline sekundarnim egzogenim bolničkim infekcijama. Ove infekcije šire se najčešće putem ruku osoblja, a osim toga mogu se širiti u tijeku invazivnih postupaka, kirurških zahvata, putem aerosola, hrane, vode ili pribora za higijenu.

Bolničke infekcije imaju nepovoljan utjecaj na tijek oporavka bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. One povisuju morbiditet, trajanje hospitalizacije i cijenu liječenja. Također imaju znatan utjecaj na povišenje mortaliteta pacijenata liječenih u jedinicama intenzivnog liječenja. Ove infekcije često su uzrokovane multiplo rezistentnim mikroorganizmima. Nazočnost višestruko otpornih mikroorganizama kao uzročnika infekcije

ili kolonizacije obvezno se navodi prilikom otpusta pacijenta u otpusnom pismu, kao i preporuka o daljnjem liječenju ili skrbi.

Najčešće bolničke infekcije stečene u jedinicama intenzivnog liječenja su infekcije donjih dišnih puteva, od kojih je najznačajnija pneumonija povezana sa upotrebom mehaničke ventilacije, infekcije krvotoka uzrokovane primjenom centralnih i perifernih intravaskularnih katetera i infekcije mokraćnog sustava povezane s korištenjem urinarnih katetera. (Jukić 2008.)

#### **4.1. Bolnička pneumonija**

Bolnička pneumonija je akutna infektivna upala pluća koja je nastala nakon 48 sati boravka u bolnici. U jedinici intenzivnog liječenja susrećemo tri vrste bolničkih pneumonija. Neke od njih stečene su na drugim bolničkim odjelima, a toliko su uznapredovale da zahtijevaju intenzivno liječenje. Od takvih pneumonija izdvojiti ću upale pluća u imunokompromitiranih bolesnika. To mogu biti pacijenti koji su na imunosupresivnoj terapiji zbog transplantacije solidnog organa ili koštane srži, zbog autoimune bolesti, osobe s hematološkim bolestima, malignim tumorima, AIDS-om i slično. Takvi bolesnici su posebice podložni infekcijama, a najčešći uzročnici su CMV, VZV, adenovirusi, RSV, *Aspergillus* i *Candida*. Druga vrsta su aspiracijske pneumonije, koje nalazimo kod osoba s poremećajem svijesti, starijih te kod primjene opće anestezije. Najčešći uzročnici aspiracijskih pneumonija su anaerobi iz usne šupljine: *Bacteroides*, *Streptococcus viridans*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* i *Nocardia*.

Treća vrsta bolničkih pneumonija, na koje ćemo se posebno osvrnuti, a koje se susreću isključivo u jedinicama intenzivnog liječenja su pneumonije povezane sa strojem za ventilaciju (ventilatorske pneumonije). Mehanička ventilacija smatra se najznačajnijim čimbenikom rizika za razvoj bolničkih pneumonija. One se javljaju u 8-40% ventiliranih bolesnika. Svakim danom provedenim na respiratoru rizik raste za 1%. Značajno povisuju smrtnost i trajanje liječenja. Smrtnost iznosi 20-50%, a atributivna smrtnost – ona do koje ne bi došlo da nije bilo pneumonije povezane s mehaničkom ventilacijom iznosi 15-30%. Ventilatorske pneumonije obzirom na vrijeme nastanka dijelimo na rane i kasne. Rane nastaju u prva 4 dana provedena na mehaničkoj ventilaciji, a povezane su s primjenom intubacije, u tijeku koje se mikroorganizmi unesu u donje dišne puteve. Kasne ventilatorske pneumonije javljaju se nakon 4 dana provedenih na mehaničkoj ventilaciji. Povezuju se s promjenom flore usne šupljine i slijevanjem sekreta u donje dišne puteve. Što se tiče etiologije, rane ventilatorske pneumonije najčešće su uzrokovane uobičajenim respiratornim

patogenima iz bolesnikova nazofarinksa, a to su *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*. Uzročnici kasne pneumonije su najčešće gram negativne bakterije iz porodice enterobakterija: *Escherichia coli* i *Klebsiella pneumoniae*. Kod dugotrajne ventilacije često se javljaju *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii*. Pojava infekcija uzrokovanih rezistentnim bakterijama veća je kod kasne ventilatorske pneumonije. U porastu je učestalost gram pozitivnih bakterija, najčešće *Staphylococcus aureus* (češće MRSA), a 20% infekcija su polimikrobne. Rizik od infekcije multiplo rezistentnim bakterijama raste kod pacijenata koji su prethodno bili na antibiotskoj terapiji.

Do infekcije najčešće dolazi spuštanjem sekreta iz orofarinksa u donje dišne puteve. Tome pogoduje orotrahealna intubacija, gdje dolazi do spuštanja sekreta s vanjske i unutarnje strane tubusa. U nastanku infekcije ključnu ulogu ima kolonizacija orofarinksa uzročnicima infekcije. Već u prvim danima boravka u jedinici intenzivnog liječenja dolazi do promjene flore orofarinksa. Nalazimo endogenu kolonizaciju gram negativnim bakterijama iz crijeva, ova pojava naziva se translokacija bakterija. Drugi način prijenosa je egzogeni, prenošenjem bakterija od drugih bolesnika ili iz okoline, najčešće rukama osoblja. Ovakvim načinom prenose se najčešće meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* i bakterije iz roda *Acinetobacter*. Infekcije donjeg dišnog sustava mogu nastati i uslijed kontaminacije sustava cijevi ventilatora, što je pojava koja se najčešće povezuje s primjenom ovlaživača zraka. Taj način prijenosa povezan je s infekcijama bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*. U današnje vrijeme rizik od ovakvog načina nastanka infekcije smanjuje se primjenom bakterijskih filtera u cijevima ventilatora. U rjeđim slučajevima do nastanka pneumonije dolazi hematogenim širenjem uzročnika. Važno je napomenuti da atelektaze ili kongestija pluća povećavaju rizik od nastanka pneumonije.

Rizične čimbenike za nastanak infekcija donjeg dišnog sustava povezanih s ventilatorom možemo podijeliti u četiri skupine. To su čimbenici povezani sa samim pacijentom, intervencije koje provodimo u svrhu liječenja, primjena određenih lijekova i čimbenici iz okoline pacijenta. Čimbenici rizika od strane pacijenta su starija životna dob, stupanj težine bolesti, duljina trajanja hospitalizacije, pothranjenost, poremećaj svijesti, poremećaj mukocilijarne aktivnosti te kronične bolesti od kojih su najvažnije diabetes mellitus, KOPB, kronične srčane bolesti, malignomi, uremija i alkoholizam. Pojava ventilatorske pneumonije češća je kod bolesnika s ARDS-om. Intervencije koje doprinose riziku od nastanka infekcije su mehanička ventilacija, endotrahealna intubacija, reintubacija, traheotomija, primjena PEEP-a, primjena ovlaživača zraka, primjena nazogastrične sonde, kontinuirana enteralna prehrana, ležeći položaj bolesnika te kirurški zahvati u abdomenu i toraksu. Lijekovi koji povećavaju rizik od nastanka infekcije donjih dišnih puteva, a primjenjuju se u jedinicama intenzivnog liječenja su sedativi, mišićni relaksansi, imunosupresivi, antacidi, H<sub>2</sub> blokatori.

Primjena antibiotika utječe na selekciju rezistentnih mikroorganizama. Čimbenici iz okoline su u prvom redu kontaminacija ruku osoblja i kontaminacija uređaja.

U kliničkoj slici nalazimo novonastali febrilitet i gnojnu sekreciju iz donjih dišnih puteva. Sekret može biti žut, zelen, tamnosmeđ, a često i hemoragičan, auskultacijom se često ne može ustanoviti upala. Nalazimo znakove sustavnog upalnog odgovora - tahipneju, tahikardiju, borbu s ventilatorom, snižen parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi, leukocitozu s pojavom nezrelih leukocita u krvi, povišeni CRP i kalcitonin. Na rentgenskim snimkama moguće je vidjeti upalni infiltrat. Osim vrućice, moguća je i hipotermija. U anergičnih bolesnika mogu izostati tipični znakovi upale. Iz tih razloga postavljanje dijagnoze predstavlja velik problem. U prisutnosti kliničkih znakova pneumonije u ventiliranih bolesnika, a pogotovo uz abnormalan nalaz rentgenskih snimki potrebno je napraviti mikrobiološke pretrage radi određivanja ciljane antimikrobne terapije i potvrđivanja dijagnoze. Što se tiče otkrivanja uzročnika, problem je česta kontaminacija uzoraka sekretom iz gornjih dišnih puteva, iz tog razloga pristupa se invazivnom uzimanju uzoraka, na što ćemo se detaljnije osvrnuti u nastavku ovog rada. (Jukić 2008.)

Liječenje se provodi antibioticima i primjenom potporne terapije. Za liječenje bolničke pneumonije u JIL-u kao empirijska terapija koriste se piperacilin + tazobaktam, cefepim, ceftazidim ili meropenem u slučajevima kada postoji sumnja na *Pseudomonas aeruginosa*. Kada se ne očekuje *P. aeruginosa* u empirijskoj terapiji koriste se ceftriakson + azitromicin ili moksifloksacin. Za empirijsku terapiju aspiracijskih pneumonija koriste se klindamicin + ampicilin. (Francetić 2012.) U tijeku oporavka, najprije dolazi do poboljšanja oksigenacije, zatim do sniženja respiracijske i srčane frekvencije, nakon toga do pada temperature i broja leukocita u krvi.

Da bismo smanjili učestalost infekcija donjeg dišnog sustava povezanih sa primjenom mehaničke ventilacije potrebno je provoditi mjere prevencije. One proizlaze iz ranije navedenih saznanja o patogenezi i rizičnim čimbenicima. Najvažnija mjera je redovita sukcija sekreta iz gornjih dišnih puteva. Ona se provodi sterilnim kateterima ili kroz zatvorene aspiracijske sustave. Često mijenjanje položaja bolesnika sprečava nastanak atelektaza i omogućuje mobilizaciju sekreta. Stavljanje bolesnika u polusjedeći položaj može smanjiti rizik. Izbjegavanje ovlaživanja zraka, odnosno upotreba antibakterijskih filtera koji su ujedno i izmjenjivači vlage i topline, sprečava ulazak bakterija iz sustava cijevi ventilatora. Pridržavanje smjernica za sprečavanje bolničkih infekcija, pranje i dezinfekcija ruku, nošenje zaštitne odjeće, rukavica i maski, doprinosi smanjenju rizika širenja infekcije. Što kraće trajanje mehaničke ventilacije, izbjegavanje reintubacije, higijena usne šupljine, što kraća i poštenija sedacija, prehrana trajnom enteralnom crpkom malim volumenima također su

mjere prevencije. Potrebna je izolacija bolesnika s infekcijama uzrokovanim multiplo rezistentnim uzročnicima. Kod nekih bolesnika može se razmišljati o cijepljenju protiv pneumokoka ili virusa influence. Što se tiče primjene antibiotika, metode deeskalacije i rotacije pridonose smanjenju rizika. (Jukić 2008.)

#### **4.1.1. Mikrobiološka dijagnostika pneumonije**

Pneumoniju povezanu sa primjenom ventilatora teško je dijagnosticirati. Nije jednostavno razlikovati kontaminaciju uzorka, kolonizaciju dišnog sustava i infekciju. Osim toga postoji mogućnost da se radi o nekom neinfektivnom procesu na plućima (npr. plućni edem, atelektaze).

Mikrobiološke pretrage imaju za cilj izravno ili neizravno dokazivanje uzročnika infekcije donjeg dišnog sustava iz različitih bolesničkih uzoraka. Uzorci iz donjeg dišnog sustava dijele se na one uzete neinvazivno i one koji se uzimaju invazivno. Neinvazivni uzorci su iskašljaj i endotrahealni aspirat. Invazivni uzorci su transtrahealni aspirat traheje, aspirat bronha, bronhoalveolarni lavat (BAL), transbronhalni punktati ili biopsiji, uzorak dobiven zaštićenom četkicom, transtorakalni aspiracijski punktati ili biopsiji pluća, uzorak pleuralnog izljeva i intraoperativni uzorak (biopsiji). Osim toga koriste se i uzorci krvi. Problem predstavlja česta kontaminacija uzoraka sekretom iz gornjeg dišnog sustava, kada je teško razlikovati kontaminaciju od stvarne infekcije. Točna i nedvojbeno etiološka dijagnoza može se postaviti samo na temelju izolacije uzročnika iz krvi, punktata ili biopsija pluća i pleuralnog izljeva, odnosno iz primarno sterilnih uzoraka. Razmaz bez upalnih stanica i negativan nalaz kulture dobiven iz adekvatnog uzorka imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost. Broj poraslih kolonija koji je indikativan za infekciju je  $10^6$  kolonija/ml za endotrahealni aspirat,  $10^4$  kolonije/ml za BAL i  $10^3$  kolonije/ml za uzorak dobiven zaštićenom četkicom. Nalaz manjeg broja kolonija označava kontaminaciju. (Baron 2013.)

Prilikom uzimanja uzoraka treba se pridržavati ovih pravila: uzorak mora biti uzet s mjesta infekcije, u pravo vrijeme, mora biti dovoljno velik, kontaminaciju fiziološkom florom treba svesti na minimum. Uzorak se mora pohraniti u prikladnu, sterilnu posudu koja mora biti čvrsto zatvorena. Uzorke treba transportirati do laboratorija u što kraćem roku, koristiti prikladne transportne podloge i čuvati na prikladnoj temperaturi. Primarno nesterilne uzorke treba dostaviti u laboratorij što prije, čuvaju se na sobnoj temperaturi do 2 sata, a na  $+4\text{ }^{\circ}\text{C}$  do 24 sata. Primarno sterilni uzorci čuvaju se na sobnoj temperaturi do 24 sata. Kod sumnje na anaerobnu infekciju uzorke treba držati u anaerobnom transportnom mediju. Uzorci za



dijagnostiku infekcija donjeg dišnog sustava uzimaju se što prije, odnosno prije početka antimikrobnog liječenja. Komplikacije invazivnog uzimanja uzoraka su krvarenje, pneumotoraks, subkutani i medijastinalni emfizem i bakterijemija. (Kalenić 2005.)

Iskašljaj. Ova metoda nije posve pouzdana za etiološku dijagnozu pneumonije, osim toga u bolesnika s poremećajem svijesti i onih intubiranih i mehanički ventiliranih nije moguće dobiti iskašljaj. Prednost ovog postupka je što je neinvazivan, jednostavan i neškodljiv za bolesnika. Preferira se uzimati prvi jutarnji iskašljaj. Da bismo na temelju mikrobiološkog nalaza mogli postaviti pravilnu dijagnozu, važno je da uzorci iz donjeg dišnog sustava budu što manje kontaminirani sekretom iz gornjeg dišnog sustava. Da bi se utvrdila kvaliteta uzorka, preparat se pregledava mikroskopski. Kvalitetan uzorak ima manje od 10 epitalnih stanica i više od 25 polimorfonuklearnih leukocita u vidnom polju malog povećanja, ili omjer polimorfonuklearnih leukocita i epitelnih stanica veći od 2:1. Velik broj epitelnih stanica označava kontaminaciju sekretom iz gornjeg dišnog sustava. Pregled ovog materijala uključuje mikroskopski pregled razmaza obojenog po Gramu i kultivaciju. Ukoliko se u kulturi izoliraju patogene bakterije, radi se antibiogram. Osjetljivost i specifičnost iskašljaja kao uzorka iznosi 40-60%

Aspiracija traheje. Endotrahealna aspiracija je neinvazivna metoda, često korištena u jedinicama intenzivnog liječenja. Ima nižu specifičnost od bronhoskopski uzetih uzoraka, a ona iznosi 80%. Kod intubiranih bolesnika uzorak se uzima na način da se sterilnim kateterom aspirira endotrahealni sadržaj. Moguća je kontaminacija uzorka zbog slijevanja sekreta iz gornjeg dišnog sustava niz tubus. Kod traheotomiranih bolesnika aspirat je preporučljivo uzeti neposredno prije i nakon toaleta traheostome, zbog česte kolonizacije traheostome. Iz ovog materijala rade se razmazi za mikroskopski pregled i kultura.

Bronhoskopsko uzimanje uzoraka. Ova metoda uzimanja uzoraka je invazivna, teža za izvođenje, neugodna za bolesnika i nosi rizik od komplikacija. Bronhoalveolarna lavaža je postupak pri kojem se određeni dio pluća ispire sterilnom tekućinom u tijeku bronhoskopije. Dobiva se tekućina, lavat, koja je dobar uzorak za mikrobiološku dijagnostiku, ali i citokemijske i imunološke pretrage. Potrebno je uzeti barem 1 ml lavata. Bronhoskopski se može uzeti i bioptički materijal – transbronhalna biopsija. Ovako uzeti uzorci imaju veliku dijagnostičku vrijednost. Osjetljivost ove metode iznosi 90%, kao i negativna prediktivna vrijednost. Za uzorak dobiven zaštićenom četkicom (protected specimen brush) uzima se mala količina uzorka iz ograničenog dijela pluća. Osjetljivost joj iznosi 80%, a specifičnost 90%. Ovakav uzorak smatra se najboljim za virusološku i citološku analizu.

Biopsija pluća. Može se napraviti perkutana biopsija i otvorena biopsija pluća. Otvorena biopsija pluća izvodi se u tijeku operativnog zahvata. Uzorak je potrebno dostaviti u sterilnoj

posudici bez formalina. Ako je bioptički materijal malen potrebno je uliti malo fiziološke otopine da se uzorak ne osuši. Bioptat je kao primarno sterilni uzorak, dobar za postavljanje etiološke dijagnoze.

Pleuralni izljev. Ovaj uzorak dobiva se pleuralnom punkcijom, a potrebno je uzeti 20 ml izljeva. Makroskopski izgled izljeva može uputiti na etiologiju, upalni je eksudat zamućen, gnojan, žuto-zelen. U anaerobnim infekcijama ima neugodan miris. Bakteriološkom pretragom pleuralnog izljeva možemo dobiti točnu etiološku dijagnozu. Uzorak je potrebno staviti u sterilnu posudu i hermetički zatvoriti. Do donošenja u laboratorij čuva se na sobnoj temperaturi.

Hemokultura. Ovo je metoda u kojoj koristimo krv kao uzorak za mikrobiološku dijagnostiku. Smatra se da u 20-30% bolesnika s pneumonijom dolazi do bakterijemije. Uzorak krvi je primarno sterilan, jednostavno se i brzo može uzeti te je stoga njegova vrijednost kao uzorka velika. Ako je pozitivna, ona daje točnu i nedvojbenu etiološku dijagnozu, ali negativna hemokultura ne isključuje pneumoniju. Osim toga nalaz hemokulture može biti pozitivan ako se radi o bakterijemiji nastaloj iz nekog drugog infektivnog žarišta. (Begovac 2006.)

Molekularna dijagnostika respiratornih patogena. Razvoj molekularnih metoda koje omogućavaju istovremenu detekciju nukleinskih kiselina više različitih uzročnika potaknuo je razvoj brojnih standardiziranih testova za dijagnostiku većeg broja respiratornih patogena. Osnovni molekularni panel respiratornih virusa najčešće uključuje detekciju nukleinskih kiselina respiratornog sincicijskog virusa tipa A i B, virusa influence tipa A (H1 i H3) i B te H1N1 soja, dok prošireni panel najčešće uključuje i detekciju humanog metapneumovirusa, virusa parainfluence 1-3, rinovirusa i adenovirusa. (Židovec Lepej 2011.)

#### **4.2. Infekcije povezane s primjenom intravaskularnih katetera**

Ove infekcije značajan su problem u jedinicama intenzivnog liječenja. To proizlazi iz potrebe za korištenjem intravaskularnih katetera, koja je posebice izražena kod kritično bolesnih bolesnika u JIL-u te bez koje ne bi bila moguća učinkovita primjena infuzija, lijekova i parenteralna prehrana. Intravaskularni kateteri također su nužni pri provođenju invazivnog nadzora nad stanjem bolesnika, odnosno mjerenju hemodinamskih parametara. Ovi postupci čine osnovu intenzivnog liječenja, ali ne smije se zanemariti činjenica da obzirom na svoju invazivnost predstavljaju put prijenosa infekcija. Nekoliko je vrsta bolničkih infekcija povezanih s intravaskularnim kateterima. To su infekcije krvotoka, odnosno bakterijemija i

kateterska sepsa, infekcije kože i mekih tkiva oko mjesta insercije katetera i tromboflebitis vena u koje je kateter postavljen. Razlikujemo dvije vrste intravaskularnih katetera, a to su centralni i periferni.

Najznačajnije su infekcije krvotoka, stoga ćemo ih detaljnije obraditi. Ove su infekcije relativno česte u jedinicama intenzivnog liječenja. Smatra se da je oko 40% primarnih bakterijemija u JIL-u povezano s primjenom intravaskularnih katetera. Primarne bakterijemije su one kod kojih ne nalazimo neko drugo sjelo infekcije iz koje se uzročnik mogao proširiti u krvotok. Za razliku od toga kod sekundarnih bakterijemija postoji infektivni proces u organizmu iz kojeg uzročnici ulaze u krvotok (npr. apsces, upala pluća, uroinfekcija). Atributivna smrtnost kod infekcija krvotoka povezanih s intravaskularnim kateterom – ona koja je izravna posljedica te vrste infekcije iznosi 19-35%. Od uzročnika najčešće se javljaju bakterije, a rjeđe kvasnice. Najčešće se radi o gram pozitivnim bakterijama, i to koagulaza negativnim stafilokokima, *S. aureus* i enterokokima. Od gram negativnih uzročnika najčešće su infekcije bakterijama iz roda *Serratia*, *Acinetobacter*, *Enterobacter* te *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella pneumoniae*. Od kvasnica najčešće se javljaju one iz roda *Candida*, među kojima prednjači *Candida albicans*. Anaerobni uzročnici nalaze se rijetko. Što se tiče uzročnika, uvidjelo se da je smrtnost veća kod infekcija uzrokovanih bakterijom *Staphylococcus aureus*, nego kod infekcija koagulaza negativnim stafilokokima. (Jukić 2008.)

Sepsa je jedan od najznačajnijih uzroka morbiditeta i mortaliteta u hospitaliziranih pacijenata, a osobito u onih liječenih u JIL-u. Smrtnost kod sepse iznosi 30-60%. Za početak navest ćemo definicije najvažnijih pojmova vezanih uz sepsu. Bakterijemija se definira kao prisutnost vijabilnih bakterija u krvi. Sindrom sustavnog upalnog odgovora (eng. *Systemic Inflammatory Response Syndrome* – SIRS) je odgovor organizma na noksu, a određen je s dva ili više slijedećih parametara: tjelesna temperatura  $>38^{\circ}\text{C}$  ili  $<36^{\circ}\text{C}$ , srčana frekvencija  $>90$  u minuti, frekvencija disanja  $>20$  u minuti ili  $\text{Pa CO}_2 <4.3 \text{ kPa}$ , broj leukocita u perifernoj krvi  $>12 \times 10^9/\text{l}$  ili nalaz od  $>10\%$  nezrelih leukocita u perifernoj krvi. Sepsa se definira kao SIRS uz prisutnost infekcije, koji nastaje upravo kao odgovor na infekciju. Tome prethodi ulazak bakterija ili kvasnica, odnosno njihovih toksina u krvotok. Ona nastaje kao rezultat međudjelovanja između uzročnika infekcije i obrambenog sustava organizma. Teška sepsa je sepsa u kojoj nalazimo hipotenziju, hipoperfuziju te poremećenu funkciju organa. Septički šok je sepsa u kojoj nalazimo hipotenziju koja ne prolazi na primjenu nadoknade tekućine. Ona je posljedica vazodilatacije koja nastaje u tijeku sustavnog upalnog odgovora organizma, a potaknuta je djelovanjem citokina. Sindrom višestruke organske disfunkcije (eng. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* – MODS) je poremećaj funkcije organa kod akutno oboljelog bolesnika, koji zahtijeva intenzivno liječenje.

Klinička slika sepse vrlo je raznolika. Sindrom sepse zahvaća sve organske sustave, a kliničke manifestacije ovise o stupnju zahvaćenosti pojedinog organskog sustava. Najčešće nalazimo zimicu, tresavicu, febrilitet, opću slabost, tahikardiju, tahipneju te simptome uzrokovane infektivnim procesom koji je uzrok sepsi. Kod nekih uzročnika javljaju se petehije i hemoragijske nekroze na koži. Slijedi iscrpljivanje organizma, snižena tjelesna temperatura, poremećaj koagulacije koji dovodi do krvarenja u koži i sluznicama, poremećaj svijesti i disfunkcija te zatajivanje organa.

Od dijagnostičkih pretraga potrebno je učiniti kompletnu krvnu sliku, CRP, prokalcitonin, biokemijske pretrage, koagulogram, pregled urina, elektrolite, acidobazni status i plinsku analizu arterijske krvi. Potrebno je tragati za potencijalnim izvorom infekcije. Potrebno je napraviti hemokulture (aerobno i anaerobno), urinokulturu, kulturu brisa kožnih i sluzničnih lezija koje mogu biti izvor infekcije. Treba naglasiti da negativan nalaz bakterioloških pretraga u simptomatskog bolesnika ne isključuje septično zbivanje. (Begovac 2006.)

Osnovu liječenja sepse čini eradikacija infekcije. U te svrhe koriste se antimikrobni lijekovi. Kašnjenje s primjenom odgovarajućeg antimikrobnog lijeka povisuje smrtnost. Empirijsko liječenje sepse provodi se ovim antibioticima: piperacilin + tazobaktam ili meropenem ili aminoglikozid + cefalosporin 3. generacije. Ako postoji apsces potrebno ga je drenirati ili kirurški ukloniti. Od potpornog liječenja najvažnije je održavanje hemodinamike. Ono se provodi nadoknadom volumena (u prvom redu fiziološke otopine), primjenom vazoaktivnih lijekova (noradrenalin, adrenalin) i inotropnih lijekova (dobutamin). Kontrola glikemije poboljšava ishod liječenja. Kod koagulacijske dijateze primjenjuje se niskomolekularni heparin. Kod pojave potrošne koagulopatije primjenjuje se svježje smrznuta plazma. U slučaju zatajenja pojedinih organa primjenjuje se potpuno liječenje specifično za taj organ (npr. hemodijaliza kod zatajenja bubrega, mehanička ventilacija kod zatajenja respiracije).

Mikroorganizmi u intravaskularne katetere dospijevaju prvenstveno s kože. To je razlog pojavi infekcija uzrokovanih mikroorganizmima koji i inače obitavaju na koži ljudi, kao što su naprimjer koagulaza negativni stafilokoki ili gljivice iz roda *Candida*. Kolonizaciji samog katetera dakle prethodi kolonizacija ili infekcija kože oko katetera. U većem dijelu slučajeva dolazi do kolonizacije vanjske strane katetera, nakon čega slijedi širenje uzročnika prema vrhu katetera. S tog mjesta mikroorganizmi ulaze u krvotok. Ovaj mehanizam češće se javlja u prvom tjednu od postavljanja intravaskularnog katetera. Drugi način je taj da se mikroorganizmi šire unutarnjom stranom katetera, ono češće nastaje od 7 do 14 dana nakon postavljanja katetera, odnosno pogoduje mu duže stajanje katetera u krvnoj žili. Širenju uzročnika u lumen katetera prethodi kontaminacija spoja između katetera i infuzijskog seta. Otkapčanje infuzijskog seta i ponovno prikapčanje povećava rizik od kontaminacije. Oba

navedena načina nastanka infekcije mogu nastati kao posljedica prijenosa uzročnika rukama medicinskog osoblja, kada se patogeni prenose s drugih pacijenata ili iz okoline. Do infekcije također može doći u slučaju kontaminacije infuzijskih setova, infuzijskih otopina, otopina intravenskih lijekova, sustava za mjerenje središnjeg venskog tlaka i slično. Još jedan važan čimbenik koji doprinosi nastanku infekcije je pojava da na površini katetera dolazi do nakupljanja glikoproteina, fibronektina i kolagena. Fibronektin ima ulogu receptora za koji se vežu stafilokoki. *Pseudomonas*, koagulaza negativni stafilokoki i kvasnice izlučuju glikokaliks koji se taloži na kateter i štiti mikroorganizme od djelovanja antimikrobnih lijekova. (Jukić 2008.) Radi se o takozvanim biofilm infekcijama. Biofilm je sesilna zajednica mikroorganizama koji obitavaju na nekoj površini, na mjestima gdje se dodiruju tvari različitog agregatnog stanja, u ovom slučaju materijal od kojeg je izrađen kateter i tekućina u lumenu. Mikroorganizmi koji čine biofilm međusobno su povezani i ukopljani u matriks koji sami izlučuju, a koji je građen od polisaharidnih polimera. Dolazi do promjene fenotipa bakterija koje se značajno razlikuju u građi proteina stanične ovojnice i metaboličkoj i mitotičkoj aktivnosti od bakterija u planktonskom obliku. Može se sastojati od jedne vrste bakterija, no češće nalazimo više vrsta bakterija i gljiva. Biofilm pokazuje kao što smo naveli, rezistenciju prema antimikrobnim lijekovima, ali i dezinfekcijskim sredstvima. Uzročnici se odvajaju iz biofilma i uzrokuju infekciju. Nastanak biofilma na površini katetera ima znatan učinak na pojavu infekcije. (Vraneš 2009.)

Nakon svega navedenog, izdvojila bih slijedeće rizične čimbenike za nastanak infekcija krvotoka povezanih sa primjenom intravaskularnih katetera: dugotrajna primjena centralnog venskog katetera, primjena multilumenskih katetera, totalna parenteralna prehrana, insercija katetera na mjestima gdje je koža macerirana ili inficirana, primjena pokrova za kateter ispod kojeg se nakuplja vlaga, tip i veličina katetera.

Sumnja na katetersku sepsu postavlja se kod novonastale vrućice, u slučajevima u kojima se ne uspije dokazati neki drugi uzrok febrilitetu. Kriteriji za postavljanje dijagnoze kateterske sepse su novonastala vrućica, izolacija  $\geq 15$  kolonija bakterija s vrha katetera, izolacija  $\geq 1000$  kolonija/ml bakterija nakon ispiranja katetera s 1 ml fiziološke otopine, izolacija  $\geq 1000$  kolonija/ml bakterija iz krvi uzete kroz kateter. Manji broj bakterija u kulturama smatra se kontaminacijom. Važno je napomenuti da pri postavljanju dijagnoze mikrobiološke nalaze treba sagledati u sklopu kliničke slike i tijeka bolesti.

U slučajevima sepse potrebno je ukloniti kateter i postaviti novi, i to na neko drugo mjesto. Ako je moguće treba odgoditi postavljanje katetera na 24 sata. Indikacije za promjenu katetera, osim kateterske sepse su eritem kože, pojava purulentnog eksudata kože na mjestu insercije katetera te septičko stanje nejasne patogeneze. Treba napomenuti da se u

oko 70% slučajeva sumnje na katetersku sepsu pokaže da se zapravo radilo o septičnom stanju nekog drugog uzroka. Antimikrobno liječenje pri nekomplikiranoj sepsi traje 7 – 10 dana, a pri sepsi uzrokovanoj jače virulentnim patogenom 10 – 14 dana. Osim toga koriste se sve ranije navedene metode liječenja sepse.

Da bismo smanjili učestalost kateterske sepse od izuzetne je važnosti strogo pridržavanje mjera koje smanjuju rizik od nastanka ove infekcije. Mjere sprečavanja su postavljanje centralnog katetera u aseptičnim uvjetima, kao da se radi o malom kirurškom zahvatu. Koža se dezinficira dezinfekcijskom otopinom te se namaže jodnim pripravkom. Potrebno je nositi sterilne rukavice, masku i sterilnu pregaču. Mjesto na koje postavljamo kateter ne smije biti inficirano ili opečeno. Koža mora biti čista i suha. Mjesto insercije potrebno je prekriti polupropusnom membranom ispod koje se neće nakupljati vlaga. Previjanje se vrši svaki drugi dan, a sam kateter ne bi smio stajati dulje od 7 – 10 dana, za arterijski plućni kateter to razdoblje je kraće, 5 dana. Promjena katetera obavlja se samo kad postoji klinička indikacija, i pri tome ga postavljamo na novo mjesto. (Jukić 2008.)

#### **4.2.1. Mikrobiološka dijagnostika infekcija krvotoka**

Dijagnostika infekcija krvotoka jedna je od najznačajnijih uloga mikrobiološkog laboratorija. Za većinu uzročnika infekcija krvotoka, metoda konvencionalne hemokulture daje rezultate u roku 48 sati. Inkubacija duža od 5 dana rijetko je potrebna. U dijagnostici infekcija krvotoka služimo se prvenstveno hemokulturama. Uzorci za hemokulturu su uzorci krvi. Potrebno je uzeti više od od jedne hemokulture, idealno bi bilo uzeti dva do četiri setova uzorka u jednoj septičkoj epizodi. Važna komponenta koja utječe na uspješnost ove metode je količina krvi koja se uzima. Potrebno je uzeti 20 do 30 ml krvi iz periferne vene. Kod sepse povezane s upotrebom intravaskularnog katetera istodobno se uzimaju i uzorci krvi iz katetera. Ako u oba uzorka nađemo istog uzročnika i hemokultura iz katetera postane pozitivna više od dva sata prije hemokulture iz periferne vene postoji velika vjerojatnost da se radi o infekciji krvotoka povezanoj s intravaskularnim kateterom. Također ako kvantitativnom metodom nađemo veći broj uzročnika u uzorcima uzetim iz katetera nego u onima iz periferne vene možemo pretpostaviti da se radi o kateterskoj sepsi. Osim ovih metoda koristi se metoda izolacije uzročnika s vrha katetera koja se uspoređuje s nalazom hemokulture. (Baron 2013.) Neke smjernice preporučaju uzimanje pa dva seta iz dvije različite vene. (Francetić 2012.)

Interval između uzimanja uzoraka krvi za kulturu trebao bi iznositi nekoliko sati, ali u slučajevima veće hitnosti taj period može biti manji. Uzima se po dva seta za hemokulturu, jedan za aerobnu, a drugi za anaerobnu metodu.

Da bismo smanjili rizik od kontaminacije uzorka kožnom florom potrebno je strogo pridržavanje mjera asepse prilikom venepunkcije. Za dezinfekciju kože preporučuje se koristiti klorheksidin i jodnu tinkturu. Važno je napomenuti da se uzorci krvi za kulturu trebaju uzeti prije započinjanja empirijske antimikrobne terapije, a ako to nije moguće neposredno prije davanja slijedeće doze. Da bismo utvrdili povezanost između pojave bakterijemije ili sepse i korištenja intravaskularnog katetera potrebno je isključiti ostale moguće izvore bakterijemije kod bolesnika. Uzorke krvi potrebno je dostaviti u mikrobiološki laboratorij što je prije moguće i držati ih na sobnoj temperaturi. Ako ih nije moguće nasaditi na hranjivu podlogu u roku od dva sata potrebno ih je pohraniti u inkubator na 37 °C. (Baron 2013.)

Metode molekularne dijagnostike. Cilj primjene molekularnih metoda u dijagnostici sepse je povećanje osjetljivosti testiranja u usporedbi s klasičnim mikrobiološkim tehnikama, skraćanje vremena testiranja te smanjenje inhibicijskog učinka antibiotika na detekciju patogena. Test se temelji na metodi višestrukog PCR-a u stvarnom vremenu i omogućuje detekciju DNA 25 najčešćih uzročnika sepse u perifernoj krvi za samo 6 sati. Test detektira DNA Gram-negativnih bakterija (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*), Gram-pozitivnih bakterija (*Staphylococcus aureus*, koagulaza negativni stafilocoki, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*) i gljiva (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus*). Test detektira DNA živih i mrtvih mikroorganizama kao i genomske fragmente te može uspješno identificirati uzročnika sepse i u bolesnika kod kojih je već započeta empirijska antimikrobna terapija. Pokazala se značajno veća osjetljivost

ove metode u usporedbi s klasičnim mikrobiološkim metodama, posebice u dijagnostici polimikrobnih sepsi i gljivičnih infekcija imunokompromitiranih bolesnika. (Židovec Lepej 2011.)

### 4.3. Infekcije mokraćnog sustava

Infekcije mokraćnog sustava karakterizirane su prisutnošću mikroorganizama, uzročnika infekcije i upalnog procesa lokaliziranog u mokraćnom sustavu. Ovdje ubrajamo nekoliko sindroma i bolesti. Prema vremenskim odrednicama dijele se na akutne, kronične i rekurentne. Prema anatomske lokalizaciji dijele se na infekcije donjeg dijela mokraćnog sustava (uretritis, cistitis i prostatitis) i infekcije gornjeg dijela mokraćnog sustava (pijelonefritis). Nije uvijek lako ustanoviti je li upala zahvatila samo jedan segment, obzirom da se infekcija iz donjeg mokraćnog sustava brzo može proširiti na gornji, a isto tako uzročnici infekcije iz bubrega lako prelaze u donji dio mokraćnog sustava. Osim toga razlikujemo nekomplikirane i komplicirane infekcije mokraćnog sustava. Komplicirane su one kod kojih postoje predisponirajući čimbenici koji pogoduju nastanku urinarnih infekcija i nastanku njezinih komplikacija (npr. pijelonefritis i urosepsa). U te čimbenike ubrajamo opstrukciju mokraćnih puteva (urolitijaza, tumor, hiperplazija prostate, divertikli mokraćnog mjehura, kongenitalne anomalije), strana tijela u mokraćnim putevima (urinarni kateter, ureteralne proteze, nefrostomski kateter), neke bolesti i stanja (šećerna bolest, imunosupresija, insuficijencija bubrega, vezikoureteralni refluks, neurogeni mjehur). Osim toga komplicirajući čimbenici su muški spol, trudnoća, starija dob, bolnička uroinfekcija, operacije na urotaktu i slično. Prema kliničkoj slici razlikujemo simptomatske i asimptomatske infekcije. Asimptomatske karakterizira ne postojanje simptoma infekcije uz nalaz bakteriurije. Bakteriurija označava prisutnost bakterija u mokraći. Ona može biti posljedica kontaminacije mikroorganizmima iz distalnog dijela uretre i vanjskog spolovila, koja nastaje u tijeku prolaska urina, ali može označavati i infekciju mokraćnog sustava. Da bismo razlikovali ta dva slučaja, uveden je pojam signifikantne bakteriurije. Signifikantna ili značajna bakteriurija je broj kolonija po mililitru urina koji označava infekciju mokraćnog sustava, a ona iznosi  $>10^5$  bakterija/ml urina. Ovo vrijedi za nekaterizirane bolesnike. U jedinicama intenzivnog liječenja većina bolesnika ima postavljen urinarni kateter te kod takvih bolesnika broj od  $10^2$  ili  $10^3$  bakterija/ml urina predstavlja signifikantnu bakteriuriju. Infekcije mokraćnog sustava česte su u općoj populaciji, a posebice su česte kod žena. Osim toga one su najčešće bolničke infekcije. Urološki bolesnici, bolesnici liječeni u jedinicama intenzivnog liječenja, dijabetičari, bolesnici s porećajem svijesti i stariji bolesnici najčešće su grupe bolesnika koje akviriraju bolničku infekciju mokraćnog sustava. (Begovac 2006.)

Urosepsa je pojam koji označava sindrom sepse koji je nastao širenjem uzročnika iz mokraćnog sustava. Urosepsa je jedan od češćih oblika sepse. Urosepsa se dijagnosticira na temelju kliničkih znakova infekcije mokraćnog sustava uz dva ili više od sljedećih kriterija:



tjelesna temperatura  $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$  ili  $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ , srčana frekvencija više od 90 otkucaja/min, respiratorna frekvencija  $>20$  udaha/min. ili  $\text{PaCO}_2 <4.3\text{ kPa}$ , leukociti  $>12000/\text{mm}^3$  ili  $<4000/\text{mm}^3$  ili  $>10\%$  nesegmentiranih polimorfonuklearnih leukocita. Kod urosepse se najčešće radi o domicilnoj ili sekundarnoj izvanbolničkoj sepsi, iako su zbog sve većeg broja bolesnika s trajnim urinarnim kateterima, sve češće i bolničke urosepse. Mokraćni sustav važno je ishodište bolničke sepse. U liječenju bolesnika s urosepsom najvažnija je brza dijagnostika i primjena ciljane antimikrobne terapije, koja je moguća jedino uz dobru suradnju kliničara i mikrobiologa. Bakteriuriju praćenu znakovima sustavnog upalnog odgovora definiramo kao sepsu i onda kada su hemokulture negativne. (Čeljuska-Tošev 2010.)

Infekcije mokraćnog sustava su među najučestalijim bolničkim infekcijama u jedinicama intenzivnog liječenja. One su na trećem mjestu po učestalosti, iza bolničkih pneumonija i sepse, a prevalencija im iznosi 8-21%. One su važne i kao izvor nastanka bolničke sepse. Rizik od nastanka sepse kod bakteriuričnih bolesnika peterostruko je viši nego u ostalih bolesnika. Infekcije mokraćnog sustava nalaze se u 25% bolesnika liječenih u JIL-u. U većini slučajeva one su asimptomatske, no njihova pojava doprinosi povećanju morbiditeta, mortaliteta i troškova liječenja u JIL-u. Najčešća je asimptomatska bakteriurija koju nalazimo kod 30% bolesnika s bolničkom infekcijom mokraćnog sustava. Cistitis se nalazi kod 26% bolesnika, a pijelonefritis kod 20%. Asimptomatska bakteriurija predstavlja rezervoar za širenje rezistentnih bakterija unutar bolnice. Najvažniji čimbenik rizika za nastanak ovih infekcija je dugotrajna kateterizacija mokraćnog mjehura. Smatra se da je oko 80% bolničkih infekcija mokraćnog sustava povezano s upotrebom urinarnog katetera, a oko 10% sa zahvatima na mokraćnom sustavu. U bolesnika koji imaju postavljen urinarni kateter dulje od 30 dana prevalencija asimptomatske bakteriurije iznosi 90%, a u onih koji su kateterizirani kraće od 30 dana iznosi 15%. Urosepsa se pojavljuje u oko 16% bolesnika u jedinicama intenzivnog liječenja. (Baršić 2006.)

U JIL-u najčešći uzročnici ovih infekcija su gram negativne bakterije, od toga najčešće se nalaze *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* i *Escherichia coli*. Prevladavaju multirezistentni, uobičajeni bolnički uzročnici. Raste učestalost infekcija ESBL-pozitivnih bakterija, osobito *Klebsiella pneumoniae*. U porastu su stafilocoki, enterokoki i *Candida*.

Infekciji prethodi kolonizacija urinarnog katetera. Urinarne katetere koloniziraju brojne bakterijske vrste, a najčešće se radi o miješanim biofilmovima. Najčešće se izoliraju *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis*. Mikroorganizmi se mogu širiti vanjskom ili unutarnjom površinom katetera. Kolonizacija može nastati tako da se pri postavljanju katetera uzročnici infekcije prenesu rukama osoblja na kateter te se šire u mokraćni sustav pacijenta. Ovakvim načinom prenose se mokraćne

infekcije koje se javljaju rano u tijeku primjene katetera. Drugi način je da bakterije koje koloniziraju perineum, s kože kroz lumen katetera dolaze do mokraćnog mjehura i uzrokuju infekciju. Ovaj način prijenosa značajniji je u kasnijem tijeku primjene urinarnog katetera. Dakle kolonizacija kože perineuma ima značajan utjecaj na nastanak ovih infekcija. Važnu ulogu ima formiranje biofilma na površini urinarnog katetera. Rizični čimbenici za nastanak urinarnih infekcija povezanih s kateterom su kateterizacija duža od 6 dana, postavljanje katetera izvan operacijske sale, urološki zahvati, ureteralni stent, ženski spol, dijabetes mellitus, azotemija, pothranjenost, druge infekcije kod istog bolesnika i primjena antimikrobne terapije. (Baršić 2004.)

Tablica 3. Izolati iz urina bolesnika liječenih u JIL u razdoblju 1998. – 2001. prema Baršić 2006.

Izolat iz urina	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	18,2
<i>Candida spp.</i>	11,1
<i>Enterococcus spp.</i>	8,5
<i>Escherichia coli</i>	7,3

Važno je razlikovati asimptomatsku bakteriuriju od simptomatske urinarne infekcije. Može se dogoditi da kod bolesnika s postavljenim urinarnim kateterom i bakteriurijom pojavu febriliteta pripišemo urinarnoj infekciji, iako se zapravo ne radi o njoj. Asimptomatska bakteriurija ne liječi se antimikrobnim lijekovima, osim u slučaju kada se radi o neutropeničnim bolesnicima, osobama s transplantiranim bubregom i onima kod kojih se planira kirurški zahvat na urotraktu. Smatra se da se simptomatske urinarne infekcije javljaju u oko 30% bolesnika s bakteriurijom. Kod simptomatske infekcije nalazimo piuriju, dizuriju, urgenciju, suprapubičnu osjetljivost, febrilitet. Problem kod bolesnika koji nisu pri svijesti je taj da ne možemo procijeniti subjektivne simptome infekcije. Nalaz leukocita u urinu upućuje na simptomatsku infekciju. Iako kod neutropeničnih bolesnika ni klinički značajna infekcija ne mora biti praćena leukociturijom. Zbog tih razloga postavljanje dijagnoze predstavlja značajan problem. Teže urinarne infekcije povezane s katetrom često su rezistentne na liječenje. Razlozi za to su česta pojava multiplo rezistentnih bakterija i stvaranje biofilma na površini katetera. Mikroorganizmi unutar biofilma dobro su zaštićeni od učinka antibiotika i imunosne obrane organizma. Učinkovitost antibiotika ograničena je zbog smanjene metaboličke potrebe

bakterija, smanjenog prolaska antibiotika kroz matriks, smanjene sinteze proteina stanične stijenke i razvoja rezistencije. Teško je izliječiti infekciju dok god je urinarni kateter postavljen. U slučaju simptomatske infekcije kateter treba zamijeniti zbog visoke učestalosti relapsa, uzeti uzorke urina novim kateterom i tada se odlučiti za antimikrobnu terapiju. (Baršić 2004.) U empirijskoj terapiji preporuča se ciprofloksacin. (Francetić 2012.)

Da bi smo smanjili učestalost nastanka ovih infekcija potrebno je pridržavati se mjera prevencije. Postavljanje urinarnog katetera treba provesti samo u slučajevima kada je to indicirano, odnosno treba izbjegavati nepotrebnu kateterizaciju. Urinarni kateter treba postavljati u aseptičnim uvjetima, koristeći sterilne rukavice, pincete i dezinfekcijska sredstva. Potrebno je drenažni sustav održavati zatvorenim i smanjiti manipulacije drenažnim sustavom. Preporučuje se održavati higijenu bolesnika i mijenjati kateter svakih 14 dana, voditi računa da ne dođe do opstrukcije mokraćnog katetera, izbjegavati podizanje vrećice s urinom iznad razine mjehura da ne dođe do retrogradnog tijeka urina, održavati zadovoljavajuću diurezu i protok mokraće, rutinski uzimanti urin za kulturu. Od pomoći može biti uporaba katetera obloženih baktericidnim sredstvima, naprimjer srebrom, koja sprečavaju prijanjanje mikroorganizama na površinu katetera. (Baršić 2006)

#### **4.3.1. Mikrobiološka dijagnostika infekcija mokraćnog sustava**

Bakterije u urinu moguće je dokazati različitim komercijalnim kemijskim ili enzimskim testovima, mikroskopiranjem sedimenta centrifugiranog urina, mikroskopiranjem preparata obojenog po Gramu, metodom kultivacije, brojanjem kolonija poraslih iz 1 ml mokraće i drugim bakteriološkim metodama. Najboljom opcijom smatra se urinokultura, odnosno kultivacija bakterija dobivenih iz uzorka urina. Orijentacijski test za dokazivanje bakteriurije je nitratni test koji se izvodi primjenom testnih trakica umočenih u uzorak urina. Ovim testom moguće je otkriti i prisutnost leukocita u urinu. Nitratni test može biti lažno negativan kod bakterija koje ne reduciraju nitrate (enterokoki, stafilokoki, *Pseudomonas*). Mikroskopski nalaz preparata obojenog po Gramu može nas uputiti na mogućeg patogena i usmjeriti empirijsku antibiotsku terapiju, što posebice može biti od koristi u slučajevima urosepse. (Begovac 2006.)

Uzorak za urinokulturu potrebno je uzeti prije započinjanja empirijske antimikrobne terapije. Uzorci urina lako se kontaminiraju komenzalnom florom zbog toga što je distalni dio uretre u normalnim uvjetima koloniziran mikroorganizmima. Prilikom uzimanja urina za mikrobiološku dijagnostiku treba imati na umu da je radi interpretacije rezultata važno pažljivo i ispravno

uzimanje uzorka. Jedna od najvažnijih mjera za sprečavanje kontaminacije uzorka urina je pranje genitalnog područja sapunom i vodom neposredno prije uzimanja uzorka. Prilikom uzimanja uzorka urina ne uzima se prvi mlaz urina, nego tek drugi. Na taj način postiže se da bakterije koje je prvi mlaz isprao iz distalne uretre ne dospiju u uzorak koji ćemo upotrijebiti u dijagnostičke svrhe. Potrebno je uzeti 5 – 10 ml urina u sterilnu posudicu koju nakon toga dobro zatvorimo. Uzorak urina ne bi se smio držati na sobnoj temperaturi duže od 30 minuta. Ako je vrijeme do nasađivanja na hranjivu podlogu duže od toga, uzorak je potrebno čuvati na temperaturi od 4 °C. Čuvanje uzorka u hladnjaku sprečava daljnji rast bakterija, što je važno za kvantitativne analize, osim toga sprečava rast mikroorganizama kojima je možda uzorak kontaminiran. Nalaz tri ili više bakterijskih vrsta u jednom uzorku upućuje na kontaminaciju. Učestalost pozitivnog nalaza veća je kod uzoraka urina u kojima je dokazana piurija. Iako je u nekim slučajevima kod pojave piurije moguće da nalaz mikrobioloških pretraga bude negativan i obrnuto. Osim toga uzorak urina može se uzeti kroz kateter ili suprapubičnom punkcijom. Uzimanje uzorka kroz kateter i suprapubičnom punkcijom smanjuje mogućnost kontaminacije. No uzorci uzeti kroz kateter koji stoji više od nekoliko sati često su kontaminirani, zbog brze kolonizacije katetera i stvaranja biofilma. Iz tog razloga potrebno je postaviti novi kateter prije uzimanja uzorka urina. Uzorci sa vrha urinarnog katetera su neadekvatni i neće biti prihvaćeni za mikrobiološku dijagnostiku. Isto tako uzorci dobiveni iz vrećice s urinom ili kronične nefrostome nisu od velike vrijednosti. Nalaz gljiva u urinu rijetko upućuje na sistemnu mikozu i da bismo je potvrdili potrebno je učiniti dodatne pretrage npr. hemokulturu. Za razlikovanje između cistitisa i pijelonefritisa potrebno je uzeti u obzir kliničke znakove, a ne samo nalaz urinokultre jer su identificirani uzročnici u oba slučaja slični. Kod sumnje na urosepsu potrebno je učiniti i hemokulture. (Baron 2013.)

## **5. Prevencija i nadzor nad bolničkim infekcijama**

Bolničke infekcije značajan su problem suvremene medicine, što je od posebne važnosti upravo u jedinicama intenzivnog liječenja. Utvrđeno je da 5-10% pacijenata u tijeku hospitalizacije stekne neku od bolničkih infekcija. Smatra se da se barem trećina tih infekcija može spriječiti. Iz tog razloga proizlazi potreba za donošenjem programa kontrole širenja bolničkih infekcija. Dobar program kontrole ima važnu ulogu u odražavanju incidencije bolničkih infekcija na najnižoj razini. Na sprečavanju bolničkih infekcija treba raditi kontinuirano. Program nadzora nad bolničkim infekcijama usmjeren je na edukaciju osoblja, razvoj preporuka za obavljanje postupaka njege i liječenja, praćenje bolničkih infekcija, analize bolničkih epidemija, praćenje potrošnje antibiotika, razvoj preporuka za racionalnu

upotrebu antibiotika i evaulaciju medicinske opreme obzirom na aseptični pristup pacijentu. (Jukić 2008.)

Povjerenstvo za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, odnosno Bolničko povjerenstvo je tijelo koje donosi program sprečavanja i suzbijanja infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, prati provođenje tog programa te analizira rezultate programa na godišnjoj razini. Čine ga ravnatelj ili njegov pomoćnik za medicinske poslove, glavna sestra ustanove, liječnik za kontrolu bolničkih infekcija, klinički mikrobiolog, infektolog, epidemiolog, medicinska sestra za nadzor bolničkih infekcija te liječnici drugih struka s odljela koji su visokorizični za širenje bolničkih infekcija.

Zadaci Bolničkog povjerenstva su:

1. donosi program za prevenciju i kontrolu infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi, godišnji plan prevencije i kontrole te utvrđuje mjere za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi
2. donosi preporuke za pojedine postupke (postupnike) pri dijagnostici, njezi i liječenju pacijenta te zbrinjavanju zdravstvenih radnika nakon profesionalne ekspozicije krvi pacijenta i periodički revidira pismene preporuke
3. određuje stručne prioritete u suzbijanju infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi prema epidemiološkoj situaciji i postupke u okviru mjera za sprečavanje i suzbijanje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi
4. određuje prioritete u praćenju infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi i analizira kretanje tih infekcija
5. organizira sastanak najmanje jednom godišnje sa zaposlenicima
6. podnosi godišnje izvješće o radu na praćenju, sprečavanju i suzbijanju infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi Upravnom vijeću ustanove i Povjerenstvu ministarstva.

Tim za kontrolu bolničkih infekcija radi na poslovima sprečavanja, suzbijanja i kontrole bolničkih infekcija u stacionarnim zdravstvenim ustanovama. Tim za kontrolu bolničkih infekcija svakodnevno provodi, prati i nadzire mjere sprečavanja, suzbijanja i kontrole infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Imenuje ga Bolničko povjerenstvo na prijedlog predsjednika, a čine ga doktor medicine zadužen za kontrolu bolničkih infekcija, medicinska

sestra zadužen za kontrolu bolničkih infekcija, doktor medicine specijalist mikrobiolog , ako doktor medicine zadužen za kontrolu infekcija nije te specijalnosti.

Zadaci Tima za kontrolu bolničkih infekcija uključuju svakodnevno:

1. nadziranje provedbe preporuka, postupaka i mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija te praćenje i evaluaciju pojedinih mjera
2. praćenje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi prema utvrđenim prioritetima i izolatima od posebnog značenja
3. pružanje savjetodavne i stručne pomoći u svakodnevnom radu, kao i pri pojavi grupiranja infekcija
4. zbrinjavanje zdravstvenih radnika nakon profesionalne ekspozicije infektivnim bolestima, uključujući onima koje se prenose krvlju
5. epidemiološko izviđanje u slučaju epidemije, prikupljanje i analiziranje podataka, utvrđivanje preporuka i mjera za suzbijanje epidemije
6. organiziranje kontinuirane edukacije zdravstvenih i nezdravstvenih zaposlenika, osoba na školovanju, pacijenata i posjetitelja
7. sigurno pohranjivanje podataka

Povjerenstvo za bolničke infekcije (infekcije povezane sa zdravstvenom skrbi) Ministarstva zdravlja, odnosno Povjerenstvo ministarstva je tijelo koje izrađuje program sprečavanja i suzbijanja bolničkih infekcija te prati, analizira i koordinira provedbu sprečavanja i suzbijanja bolničkih infekcija na nacionalnoj razini.

Europski centar za prevenciju i kontrolu bolesti (ECDC – eng. *European Centre for Disease Prevention and Control*) je agencija Europske zajednice, ustanovljena 2005. godine s ciljem da ojača obranu Europe od zaraznih bolesti. (Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (NN br. 85/12 i 129/13))

### **5.1. Mjere za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija**

Mjere za sprečavanje i suzbijanje širenja bolničkih infekcija su:

1. pregled i sanitarna obrada bolesnika pri prijemu na bolničko liječenje, a prema kliničkim indikacijama, mikrobiološka i epidemiološka obrada pacijenta
2. provedba sanitarno-higijenskih postupaka pri radu te ponašanje zaposlenika, pacijenata i posjetitelja u prostorima zdravstvene ustanove
3. čišćenje, pranje te provjetravanje radnih prostorija i opreme
4. higijena ruku, kože i sluznica
5. dezinfekcija instrumenata, medicinskog pribora i okoline
6. sterilizacija opreme i pribora za medicinske postupke
7. aseptični, antiseptički i higijenski postupci pri radu
8. prikupljanje, razvrstavanje, pranje, sterilizacija i transport rublja
9. osiguranje zdravstvene ispravnosti namirnica, uključujući vodu za piće te sanitarno-tehničkih i higijenskih uvjeta pripreme, čuvanja i podjele hrane
10. osiguranje zdravstvene ispravnosti i kakvoće vode za potrebe hemodijalize
11. osiguranje kakvoće zraka
12. dezinsekcija i deratizacija;
13. zbrinjavanje infektivnog otpada
14. rano otkrivanje, izolacija i liječenje osoba oboljelih od infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi
15. praćenje infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi u odnosu na vrstu infekcije, uzročnike, populaciju pacijenata, primjenu dijagnostičkih ili terapijskih postupaka
16. praćenje rezistencije pojedinih vrsta mikroorganizama, praćenje potrošnje antibiotika te formiranje liste rezervnih antibiotika
17. provođenje preventivnih i specifičnih mjera (imunizacija, kemoprofilaksa, seroprofilaksa) te mikrobiološka kontrola žive i nežive sredine prema epidemiološkoj indikaciji
18. osiguranje higijensko-tehničke ispravnosti objekta, opreme i instalacija kao i sudjelovanje pri građevinsko-arhitektonskim rekonstrukcijama ili izgradnji

19. edukacija cjelokupnog osoblja (zdravstvenog i nezdravstvenog) prilikom stupanja na posao te kontinuirana edukacija o sprečavanju infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi

20. temeljna edukacija i kontinuirana edukacija članova Tima za kontrolu bolničkih infekcija

21. zbrinjavanje zdravstvenih i nezdravstvenih radnika koji su profesionalno izloženi potencijalno infektivnom materijalu

(Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (NN br. 85/12 i 129/13))

Potrebno je odrediti odjele visokog rizika i isto tako odrediti koje vrste infekcija ili skupine bolesnika zahtijevaju stalno praćenje, a koje povremeno. Kao što smo već nekoliko puta spomenuli JIL spada u skupinu visokorizičnih odjela. Važno je da se osoblje dosljedno pridržava navedenih mjera za sprečavanje. Prate se epidemiološki značajni laboratorijski izolati i epidemiološki značajna klinička stanja. Praćenje se temelji na mikrobiološkim nalazima, u našoj sredini najčešći bolnički uzročnici su MRSA, ESBL enterobakterije, karbapenem rezistentni *P. aeruginosa* i *Acinetobacter*. Osim navedenih prate se i *C. difficile*, salmonelle, *Shigella*, rotavirus, RSV i influenza virus. (Jukić 2008.)

## **5.2. Načela korištenja antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja**

Lijekovi koji se primjenjuju u svrhu liječenja ili prevencije (kemoprofilaksa) infektivnih bolesti jesu antimikrobni lijekovi. Široko i često korištenje antimikrobnih lijekova djeluje kao selekcijski tlak na razvoj multiplo rezistentnih uzročnika infektivnih bolesti. Pojavu bakterije rezistentne na neki lijek često prati povećana upotreba određenog lijeka. Od velike je važnosti pratiti potrošnju antimikrobnih lijekova te kontrolirati njihovu upotrebu. U jedinicama intenzivnog liječenja upotreba antimikrobnih lijekova je česta. Upotrebljavaju se u profilaktičke svrhe, kao terapija i preemptivno (bolesnici kod kojih očekujemo sigurnu pojavu infekcije, npr. nakon perforacije crijeva). U JIL nalazimo teške infekcije koje su praćene septičkim šokom i disfunkcijom organa te bolničke infekcije često uzrokovane rezistentnim mikroorganizmima.

Načela primjene antimikrobnih lijekova u JIL-u uključuju primjenu lijeka samo onda kada je to potrebno, odnosno klinički indicirano, što u bolesnika liječenih u JIL-u nije lako procijeniti. Nadalje korištenje antimikrobnog lijeka mora biti učinkovito, što se procijenjuje poboljšanjem kliničke slike, eradikacijom uzročnika i brzinom postizanja eradikacije. Spora eradikacija



pogoduje nastanku rezistencije. Znakovi neučinkovitosti antimikrobnog liječenja su perzistencija uzročnika, nastanak rezistentnih subpopulacija mikroorganizama, superinfekcija i superkolonizacija.

Važno načelo je optimalan izbor antimikrobnog lijeka. Odabir lijeka temelji se na poznavanju etiologije bolničkih infekcija u određenoj sredini i osjetljivosti tih uzročnika na određene antimikrobne lijekove. Odnosno temelji se na epidemiološkoj situaciji. Metode koje pomažu u prevenciji stvaranja rezistentnih sojeva su metoda rotacije antimikrobnih lijekova i metoda deeskalacije. Rotacija antimikrobnih lijekova znači mijenjanje antimikrobnih lijekova koji se koriste za početnu odnosno empirijsku terapiju određene infekcije. Ono se provodi prema unaprijed određenom rasporedu svakih 1 – 3 mjeseca, a temelji se na načelu sprečavanja razvoja rezistencije primjenom samo jedne skupine antimikrobnih lijekova u pojedinom razdoblju. Druga metoda je metoda deeskalacije, koja se provodi na način da se u početnom liječenju koriste antimikrobni lijekovi šireg spektra, a nakon nalaza antibiograma prelazi se na antibiotik uskog spektra.

Izbor antimikrobnog lijeka treba prilagoditi proširenosti infekcije, intenzitetu upalnog odgovora organizma, korištenju ostalih lijekova koji mogu ulaziti u interakciju s antibiotikom te na poznavanju imunostanog statusa određenog pacijenta i njegovih kroničnih bolesti (npr. bolesti jetre i bubrega).

Postizanje adekvatnih koncentracija lijeka u tjelesnim tekućinama i tkivima ubrzava eradikaciju uzročnika bolesti i usporuje razvoj rezistencije na antimikrobni lijek. Važno je postići vršnu koncentraciju lijeka na mjestu infekcije obzirom na MIK, i održavati tu koncentraciju iznad MIK-a u intervalima između davanja antibiotika. U bolesnika s poremećajem perfuzije organa potrebna je viša doza antimikrobnog lijeka i često primjena u kontinuiranoj infuziji. Od velike je važnosti određivanje trajanja antimikrobne terapije, jer preduga upotreba lijeka pogoduje razvoju rezistencije, povećava učestalost nuspojava i troškove liječenja. Prekratka primjena, pak dovodi do nepotpunog izlječenja i posljedičnog pogoršanja bolesti.

Iz svega navedenog izdvojiti ću mjere za poboljšanje uspješnosti primjene antimikrobnih lijekova u jedinicama intenzivnog liječenja. To su praćenje epidemiološke situacije, praćenje osjetljivosti uzročnika u vlastitoj sredini, strogo pridržavanje mjera za sprečavanje bolničkih infekcija, pridržavanje načela i preporuka za racionalno korištenje antimikrobnih lijekova te suradnja sa infektologom i kliničkim mikrobiologom. (Jukić 2008.)

## 6. Zaključak

Infekcije su značajan problem u jedinicama intenzivnog liječenja, susreću se svakodnevno te imaju utjecaj na povišenje morbiditeta i mortaliteta bolesnika liječenih u JIL-u. Osim toga značajan problem predstavlja pojava rezistencije na antimikrobne lijekove kod uzročnika infekcija. Za uspješno liječenje infekcija u JIL-u i sprečavanje njihovog širenja unutar bolnice važno je poznavati najčešće infektivne sindrome koji se javljaju u jedinicama intenzivnog liječenja, njihovu etiologiju, patogenezu, kliničku sliku te metode liječenja. Mikrobiološka dijagnostika od izuzetne je važnosti za usmjeravanje i ciljanu primjenu antimikrobnog liječenja. Iz tog razloga važno je poznavati metode mikrobiološke dijagnostike, vrste uzoraka i načine za njihovo pravilno uzimanje, čuvanje i transport do mikrobiološkog laboratorija. Važno je poznavati rizične čimbenike za nastanak bolničkih infekcija, metode sprečavanja i nadzora nad bolničkim infekcijama te načela za racionalnu primjenu antimikrobnih lijekova. Za kraj bih istaknula važnost dobre suradnje između kliničara u jedinicama intenzivnog liječenja i kliničkog mikrobiologa.

## **7. Zahvale**

Prvenstveno se zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ani Budimir i članovima povjerenstva za ocjenu rada prof. dr. sc. Goranu Tešoviću i doc. dr. sc. Zrinki Bošnjak na savjetima, korekcijama, podršci i pristupačnosti tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svim svojim nastavnicima koji su mi prenijeli svoja znanja i iskustvo, a posebno onima koji su me svojom podrškom i pohvalama poticali da dajem najbolje od sebe.

Zahvaljujem svojim kolegama s godine i prijateljima koji su mi u tijeku studija, ali i pisanja ovog rada pružili najveću potporu.

Zahvaljujem Republici Hrvatskoj koja je financirala moje školovanje.

Također, zahvaljujem svojim roditeljima i najbližim prijateljima na strpljenju, pomoći i podršci za vrijeme izrade rada i tijekom cijelog studija.

## 8. Literatura

*Baršić B*, Bolničke infekcije mokraćnog sustava i urosepsa. MEDICUS 2006. Vol. 15, No. 2, 269 – 273

*Baršić B, Krajinović V, Matković Z*. Infekcije mokraćnog sustava povezane s urinarnim kateterom. Medix Vol10 No53 2004.31-34

*Baron EJ et al*. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clinical Infectious Diseases Advance Access published July 10, 2013.

*Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S*. Infektologija. Profil, 2006.

*Čeljuska Tošev E, Tambić Andrašević A, Bukovski Simonoski S*. Urosepsa u hospitaliziranih bolesnika u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom 2009. godine. Infektološki glasnik 30:2,59-68(2010)

*Francetić I, Makar Aušperger K, Likić R, Erdeljić V, Radačić Aumiler M, Bielen L*. Smjernice za primjenu antimikrobnih lijekova. KBC Zagreb, 2012.

*Jukić M, Gašparović V, Husedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J*. Intenzivna medicina. Medicinska naklada, 2008.

*Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J*. Klinička anesteziologija (drugo, izmijenjeno i dopunjeno izdanje). Medicinska naklada, 2013.

*Kalenić S, Mlinarić Missoni E*. Medicinska bakteriologija i mikologija. Merkur A.B.D., 2005.

Pravilnik o uvjetima i načinu obavljanja mjera za sprečavanje i suzbijanje bolničkih infekcija (NN br. 85/12 i 129/13)

*Saene HKF van, Silvestri L, De La Cal MA*. Infection Control in the Intensive Care Unit. Springer, 2005.

*Vincent JL*, Critical care – where have we been and where are we going? CritCare.2013;17(Suppl1):S2

*Vraneš J, Leskovar V*. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. Med Glas 2009;6(2):147-164

[www.slideshare.net/drimangalal/icu-scoring-systems](http://www.slideshare.net/drimangalal/icu-scoring-systems).

*Židovec Lepej S.* Molekularna dijagnostika infektivnih bolesti. Paediatr Croat 2011; 55 (Supl 1): 43-50

## **9. Životopis**

Rođena sam 10. 11. 1987. u Zagrebu. Osnovnu školu završila sam 2002. godine u Zagrebu.

Završila sam 3. gimnaziju u Zagrebu, prirodoslovno matematički smjer, 2006. godine.

Upisala sam Medicinski fakultet sveučilišta u Zagrebu 2007. godine. U razdoblju od 2005. do 2010. godine volontirala sam u udruzi Krila-terapijsko jahanje. U tijeku studija sudjelovala sam u aktivnostima studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju.